

## 發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：96122207

C07D<sup>239/10</sup> (2006.01)

※申請日期：96.6.21

※IPC 分類：C07D<sup>403/10</sup> (2006.01)

C07D<sup>401/04</sup> (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

C07D<sup>417/10</sup> (2006.01)

脯胺醯基羥化酶抑制劑

A61K<sup>31/505</sup> (2006.01)

PROLYL HYDROXYLASE INHIBITORS

A61P<sup>7/06</sup> (2006.01)

二、申請人：(共1人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商史密斯克萊美占公司

SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

代表人：(中文/英文)

紀彼得/GIDDINGS, PETER

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國賓州費城郵政信箱 7929 號法蘭克林廣場 1 號

One Franklin Plaza, P O Box 7929, Philadelphia, PA 19101, U.S.A.

國籍：(中文/英文)

美國/U.S.A.

三、發明人：(共6人)

姓名：(中文/英文)

1. 杜凱文/DUFFY, KEVIN J.

2. 費杜克/FITCH, DUKE M.

3. 安東尼/SHAW, ANTONY N.

4. 衛格爾/WIGGALL, KENNETH

5. 金 堅/JIN, JIAN

6. 劉容剛/LIU, RONGGANG

國籍：(中文/英文)

1.3.4. 為英國/U.K.

2.5.6. 為美國/U.S.A.

#### 四、聲明事項：

主張專利法第二十二條第二項  第一款或  第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

美國；西元 2006 年 06 月 23 日；60/805,602

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

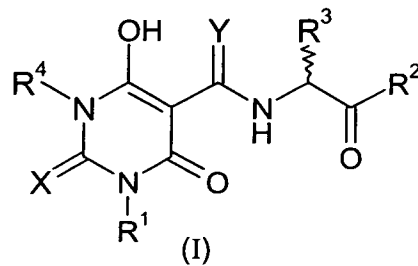
國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

## 五、中文發明摘要：

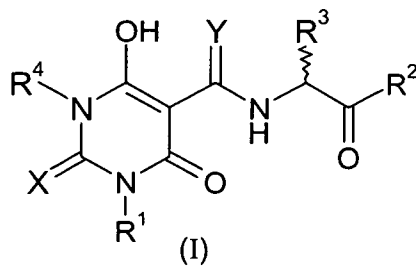
本發明係有關式(I)之特定嘧啶三酮 N-經取代之甘胺酸衍生物



其係 HIF 脯胺醯基羧化酶之拮抗劑，且適用於治療可因抑制此酵素而受益之疾病，其中一例為貧血。

## 10 六、英文發明摘要：

The invention described herein relates to certain pyrimidinetrione N-substituted glycine derivatives of formula (I)



15

which are antagonists of HIF prolyl hydroxylases and are useful for treating diseases benefiting from the inhibition of this enzyme, anemia being one example.

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(無)圖。

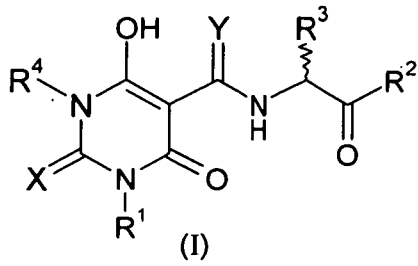
(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

無

5

10

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



## 九、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明係有關特定雜芳香系 N-經取代之甘胺酸衍生物，其係 HIF 脯胺醯基羥化酶之抑制劑，因此適用於治療可因抑制此酵素而受益之疾病，其中一例為貧血。

### 【先前技術】

貧血發生在紅血球減少或異常時，結果造成血中含氧量降低。貧血經常出現在癌症患者，特定言之彼等接受化療者。貧血經常發現在老年族群、腎病患者及許多種慢性疾病患者。

貧血之原因經常為促紅血球生成素(Epo)減少產生，以致阻止紅血球生成作用(紅血球成熟作用)。Epo 之製造可藉由抑制調節缺氧可誘發因子(HIF)之脯胺醯基羥化酶來提高。

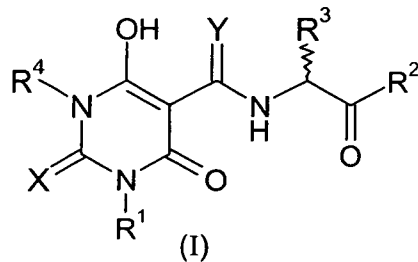
提高促紅血球生成素(Epo)製造之一種方法為安定化且進而提高 HIF 之轉錄活性。HIF- $\alpha$ 亞單位(HIF-1 $\alpha$ 、HIF-2 $\alpha$ 與 HIF-3 $\alpha$ )在正常含氧條件下，很快即被蛋白質體(proteasome)之脯胺醯基羥化酶(EGLN1、2、3)對脯胺酸殘基產生之羥化反應而降解。脯胺酸羥化反應可與馮-希佩爾-林島(von Hippel Lindau)(VHL)蛋白質(係 E3 泛素連接酶之成份之一)反應。結果造成 HIF- $\alpha$ 之泛素化反應及隨後之降解作用。在低氧條件下，脯胺醯基羥化酶之抑制活性即受到壓制，因此安定了 HIF- $\alpha$ 亞單位，即可轉錄 HIF-反

應性基因，包括 Epo。因此，抑制脯胺醯基羧化酶可以提高 HIF- $\alpha$  濃度，進而增加 Epo 產生。

本發明化合物提供一種抑制此等羧化酶，增加產生 Epo，並藉以治療貧血之方法。絕血、心肌梗塞、中風與  
5 細胞保護作用均可因投與此等化合物而受益。

### 【發明內容】

第一例中，本發明係有關一種式(I)化合物：



其中：

$R^1$  與  $R^4$  分別獨立選自下列所組成之群組中：氫、  
15  $NR^5R^6$ 、 $C_1-C_{10}$  烷基、 $C_2-C_{10}$  烯基、 $C_2-C_{10}$  炔基、 $C_3-C_8$  環烷基、 $C_3-C_8$  環烷基- $C_1-C_{10}$  烷基、 $C_5-C_8$  環烯基、 $C_5-C_8$  環烯基- $C_1-C_{10}$  烷基、 $C_3-C_8$  雜環烷基、 $C_3-C_8$  雜環烷基- $C_1-C_{10}$  烷基、芳基、芳基- $C_1-C_{10}$  烷基、雜芳基與雜芳基- $C_1-C_{10}$  烷基；

$R^2$  為  $-NR^7R^8$  或  $-OR^9$ ；

20  $R^3$  為 H 或  $C_1-C_4$  烷基；

其中  $R^5$  與  $R^6$  分別獨立選自下列所組成之群組中：

氫、 $C_1-C_{10}$  烷基、 $C_3-C_8$  環烷基、 $C_3-C_8$  雜環烷基- $C_1-C_{10}$  烷基、 $C_3-C_8$  雜環烷基、 $C_3-C_8$  雜環烷基- $C_1-C_{10}$  烷基、芳基、芳基- $C_1-C_{10}$  烷基、雜芳基、雜芳基- $C_1-C_{10}$  烷基、 $-C(O)C_1-C_4$  烷基、 $-C(O)C_3-C_6$  環烷基、 $-C(O)C_3-C_6$  雜環烷基、 $-C(O)$  芳基、 $-C(O)$  雜芳基與  $-S(O)_2C_1-C_4$  烷基，

或當  $R^5$  與  $R^6$  附接同一氮時， $R^5$  與  $R^6$  與其所附接之氮共同形成可視需要包含一個選自：氧、氮與硫中之其他雜原子之 5-或 6-或 7-員飽和環，

$R^7$  與  $R^8$  分別獨立選自下列所組成之群組中：氫、 $C_1-C_{10}$  烷基、 $C_2-C_{10}$  烯基、 $C_2-C_{10}$  炔基、 $C_3-C_8$  環烷基、 $C_3-C_8$  雜環烷基、芳基與雜芳基，及

$R^9$  為 H 或一陽離子，或  $C_1-C_{10}$  烷基，其係未經取代或經一個或多個取代基，宜為 1 至 6 個取代基，宜為 1 至 3 個取代基取代，該等取代基分別獨立選自下列所組成之群組中： $C_3-C_6$  環烷基、雜環烷基、芳基與雜芳基；

X 為 O 或 S；及

Y 為 O 或 S；

其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$  中之任何碳或雜原子為未取代或若可能時，經一個或多個取代基，宜為 1 至 6 個取代基，宜為 1 至 3 個取代基取代，該等取代基分別獨立選自： $C_1-C_6$  烷基、 $C_1-C_6$  鹵烷基、鹵素、 $-OR^{10}$ 、 $-NR^5R^6$ 、氧基、氰基、硝基、

$-C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-S(O)R^{10}$ 、  
 $-S(O)_2R^{10}$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-CONR^5R^6$ 、 $-N(R^5)C(O)R^{10}$ 、  
 $-N(R^5)C(O)OR^{10}$ 、 $-OC(O)NR^5R^6$ 、  
 $-N(R^5)C(O)NR^5R^6$ 、 $-SO_2NR^5R^6$ 、 $-N(R^5)SO_2R^{10}$ 、  
 5  $C_2-C_{10}$  烯基、 $C_2-C_{10}$  炔基、 $C_3-C_6$  環烷基、 $C_3-C_6$  雜環  
 烷基、芳基、 $C_1-C_6$  烷基-芳基、雜芳基與  $C_1-C_6$  烷基-  
 雜芳基，其中  $R^5$  與  $R^6$  如上述相同定義，且  $R^{10}$  係選  
 自：氫、 $C_1-C_{10}$  烷基、 $C_2-C_{10}$  烯基、 $C_2-C_{10}$  炔基、  
 $-C(O)C_1-C_4$  烷基、 $-C(O)$  芳基、 $-C(O)$  雜芳基、  
 10  $-C(O)C_3-C_6$  環烷基、 $-C(O)C_3-C_6$  雜環烷基、  
 $-S(O)_2C_1-C_4$  烷基、 $C_3-C_8$  環烷基、 $C_3-C_8$  雜環烷基、  
 $C_6-C_{14}$  芳基、芳基- $C_1-C_{10}$  烷基、雜芳基與雜芳基-  
 $C_1-C_{10}$  烷基；

與/或其醫藥上可接受之鹽或溶合物。

15 本發明第二方面提供一種式(I)化合物與/或其醫藥上可  
 接受之鹽或溶合物於哺乳動物療法上之用途，包括人類療  
 法，例如：治療貧血。此療法實例之一為藉由抑制 HIF 脯  
 胺醯基羥化酶來提高促紅血球生成素(Epo)生產以治療貧血  
 之方法，其包括對有此需要之患者投與式(I)化合物與/或其  
 20 醫藥上可接受之鹽或溶合物，其可單獨使用或與醫藥上可  
 接受之賦形劑或賦形劑群混合，其用量應足以提高 Epo 之  
 生產。

本發明第三方面提供一種醫藥組合物，其包含式(I)化  
 合物，與/或其醫藥上可接受之鹽或溶合物，與一種或多種



醫藥上可接受之載劑、稀釋劑與賦形劑。

本發明第四方面提供一種以式(I)化合物與/或其醫藥上可接受之鹽或溶合物於製備醫藥上之用途，其係用於治療受 HIF 脯胺醯基羥化酶之抑制作用所媒介之疾病，如：可藉由抑制 HIF 脯胺醯基羥化酶來治療之貧血。

本發明第五方面提供一種共同投與本發明式(I)化合物與其他活性成份之方法。

### 【實施方式】

為了避免質疑，除非本文中另有說明，否則術語“經取代”意指經一個或多個指定基團取代。若其中該等基團係選自許多可交替使用之基團時，則所選用之基團可相同或相異。

術語“分別獨立”意指若自許多可能取代基中選用一個以上取代基時，則彼等取代基可相同或相異。

“有效量”意指該藥物或藥劑之用量可在例如：研究員或臨床人員所探討之組織、系統、動物或人體中誘發生物或醫學反應時之用量。此外，術語“醫療有效量”指相較於未接受此等用量之相應個體，接受有效量之個體將可在處理、療癒、預防或緩解疾病或病變或副作用或降低疾病或病變發展速率上產生改善之結果。該術語亦包括加強正常生理功能之有效量。

本文所採用術語“烷基”係指具有指定碳原子數之直鏈或分支鏈烴，因此例如：本文所採用術語“C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基”與

“C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基”係指具有至少一個及分別至多 4 或 10 個碳原子。此等適用於本發明之分支或直鏈烷基實例包括(但不限於)：甲基、乙基、正丙基、異丙基、異丁基、正丁基、第三丁基、正戊基、異戊基、正己基、正庚基、正辛基、正壬基與正癸基，及後 5 種直鏈烷基之分支類似物。

當採用術語“烯基”(或“伸烯基”)時，意指包含指定碳原子數與至少一個及至多 5 個碳-碳雙鍵之直鏈或分支烴鏈。其實例包括乙烯基(或伸乙烯基)與丙烯基或(伸丙烯基)。

當採用術語“炔基”(或“伸炔基”)時，意指包含指定碳原子數與至少一個及至多 5 個碳-碳參鍵之直鏈或分支烴鏈。其實例包括乙炔基(或伸乙炔基)與丙炔基(或伸丙炔基)。

“鹵烷基”指經一個或多個鹵素取代基，宜為 1 至 6 個取代基取代之烷基。鹵烷基包括三氟甲基。

當使用“環烷基”時，意指包含指定碳原子數之非芳香系飽和環狀烴環。因此例如：術語“C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 環烷基”係指具有 3 至 8 個碳原子之非芳香系環狀烴環。適用於本發明之“C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 環烷基”實例包括(但不限於)：環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基與環辛基。

術語“C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> 環烯基”係指具有指定碳原子數與至多 3 個碳-碳雙鍵之非芳香系單環狀羧基環。“環烯基”實例包括環戊烯基與環己烯基。

若使用“C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 雜環烷基”時，係指包含指定環原子數之非芳香系雜環，其係飽和或具有一個或多個不飽和度且包含一個或多個分別獨立選自 O、S 與 N 之雜原子取代基。

此等環可視需要與一個或多個其他“雜環”(群)或環烷基環(群)稠合。“雜環”部份基團實例包括(但不限於)：氮雜環丙烷、噻喃、環氧乙烷、吡啶、氧雜環丁烷、硫雜環丁烷、四氫呋喃、吡喃、1,4-二噁烷、1,3-二噁烷、哌啶、哌啶、2,4-哌啶二酮、吡咯啶、咪唑啶、吡唑啶、嗎啉、硫嗎啉、四氫硫吡喃、四氫噻吩，等等。

“芳基”指具有 6 至 14 個碳原子且具有至少一個符合虎克定律(Hückel's Rule)之芳香系環之可視需要經取代之單環系與多碳環系之未稠合或稠合基團。芳基實例為苯基、聯苯基、萘基、蔥基、菲基，等等。

“雜芳基”指可視需要經取代之芳香系單環系與多碳環系之稠合環系，其中至少一個環符合虎克定律(Hückel's Rule)，具有指定環原子數，且該環包含至少一個分別獨立選自 N、O 與 S 之雜原子。“雜芳基”實例包括呋喃基、硫苯基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、噻唑基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、側氧-吡啶基、噻二唑基、異噻唑基、吡啶基、嗒吡基、吡吡基、嘧啶基、喹啉基、異喹啉基、苯并呋喃基、苯并硫苯基、吡啶基與吡唑基。

術語“可視需要”意指其隨後說明之事件(群)可能或可能不發生，且同時包括發生及不發生之事件(群)。

術語“溶合物”係指由溶質與溶劑形成之不同化學計量錯合物。用於本發明目的之此等溶劑不可干擾溶質之生物活性。合適溶劑實例包括(但不限於)：水、甲醇、乙醇與

乙酸。較適用溶劑為醫藥上可接受之溶劑。合適之醫藥上可接受之溶劑實例包括(但不限於)：水、乙醇與乙酸。最適用溶劑為水。

此外，術語"醫藥上可接受之鹽"指保留母化合物所需生物活性且具有最低程度不期望之毒性效應之鹽類。此等醫藥上可接受之鹽可於最終單離及純化化合物過程中，於原位製備，或另由呈游離酸或游離鹼型之純化化合物分別與合適酸或鹼反應。

本文所採用術語"共同投藥"與其衍生術語係指同時投與或依任何方式分開連續投與本文所說明脯胺醯基羥化酶抑制化合物與已知適用於治療造血系統疾病(特定言之貧血)之其他活性成份或成份群，包括 EPO 或其衍生物。本文所採用術語"其他活性成份或成份群"包括當對需要治療造血系統疾病(特定言之貧血)之患者投藥時，已知或已證實具有有利性質之任何化合物或醫療劑，或當與脯胺醯基羥化酶抑制化合物組合投藥時，已知有用之任何化合物。較佳者，若未同時投藥時，該等化合物可在極相近時間點投藥。此外，化合物是否在同一劑型中投藥並不重要，例如：一種化合物可局部投藥，另一種化合物則可能經口投藥。

某些具體實施例中，如式 I 化合物可能包含一個其酸性足以形成鹽之酸性官能基。代表性鹽類包括醫藥上可接受之金屬鹽類，如：鈉、鉀、鋰、鈣、鎂、鋁與鋅鹽；醫藥上可接受之陽離子，如：鈉、鉀、鋰、鈣、鎂、鋁與鋅

之碳酸鹽與碳酸氫鹽；醫藥上可接受之有機一級、二級與三級胺類，包括脂系胺類、芳香系胺類、脂系二胺類與羥基烷基胺類，如：甲基胺、乙基胺、2-羥基乙基胺、二乙基胺、三乙基胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺與環己基胺。

某些具體實施例中，式(I)化合物可包含一鹼性官能基，因此可經合適酸處理，形成醫藥上可接受之酸加成鹽。合適酸類包括醫藥上可接受之無機酸類與醫藥上可接受之有機酸類。代表性醫藥上可接受之酸加成鹽類包括鹽酸鹽、氫溴酸鹽、硝酸鹽、甲基硝酸鹽、硫酸鹽、硫酸氫鹽、胺磺酸鹽、磷酸鹽、乙酸鹽、羥基乙酸鹽、苯基乙酸鹽、丙酸鹽、丁酸鹽、異丁酸鹽、戊酸鹽、馬來酸鹽、羥基馬來酸鹽、丙烯酸鹽、富馬酸鹽、蘋果酸鹽、酒石酸鹽、檸檬酸鹽、水楊酸鹽、對胺基水楊酸鹽、乙醇酸鹽、乳酸鹽、庚酸鹽、酞酸鹽、草酸鹽、琥珀酸鹽、苯甲酸鹽、鄰-乙醯氧基苯甲酸鹽、氯苯甲酸鹽、甲基苯甲酸鹽、二硝基苯甲酸鹽、羥基苯甲酸鹽、甲氧基苯甲酸鹽、扁桃酸鹽、單寧酸鹽、甲酸鹽、硬脂酸鹽、抗壞血酸鹽、棕櫚酸鹽、油酸鹽、丙酮酸鹽、雙羥萘酸鹽、丙二酸鹽、月桂酸鹽、戊二酸鹽、麩胺酸鹽、乙基琥珀酸鹽、甲磺酸鹽(mesylate)、乙磺酸鹽(esylate)、2-羥基乙磺酸鹽、苯磺酸鹽(besylate)、對胺基苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽(tosylate)與萘-2-磺酸鹽。

特別值得注意之式(I)化合物包括彼等其中：

X 為 O；

Y 為 O；

$R^1$  與  $R^4$  分別獨立選自下列所組成之群組中：氫、 $C_1$ - $C_{10}$  烷基、 $C_2$ - $C_{10}$  烯基、 $C_2$ - $C_{10}$  炔基、 $C_3$ - $C_8$  環烷基、 $C_3$ - $C_8$  環烷基- $C_1$ - $C_{10}$  烷基、 $C_5$ - $C_8$  環烯基、 $C_5$ - $C_8$  環烯基- $C_1$ - $C_{10}$  烷基、 $C_3$ - $C_8$  雜環烷基、 $C_3$ - $C_8$  雜環烷基- $C_1$ - $C_{10}$  烷基、芳基、芳基- $C_1$ - $C_{10}$  烷基、雜芳基與雜芳基- $C_1$ - $C_{10}$  烷基；

$R^2$  為  $-NR^7R^8$  或  $-OR^9$ ；

$R^3$  為 H 或  $C_1$ - $C_4$  烷基；

其中  $R^7$  與  $R^8$  分別獨立選自下列所組成之群組中：氫、 $C_1$ - $C_{10}$  烷基、 $C_2$ - $C_{10}$  烯基、 $C_2$ - $C_{10}$  炔基、 $C_3$ - $C_8$  環烷基、 $C_3$ - $C_8$  雜環烷基、芳基與雜芳基，及

$R^9$  為 H 或一陽離子，或  $C_1$ - $C_{10}$  烷基，其係未經取代或經一個或多個取代基，宜為 1 至 6 個取代基，宜為 1 至 3 個取代基取代，該等取代基係分別獨立選自下列所組成之群組中： $C_3$ - $C_6$  環烷基、雜環烷基、芳基與雜芳基；

其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$  中任何碳或雜原子係未經取代，或若可能時，係經一個或多個取代基，宜為 1 至 6 個取代基，宜為 1 至 3 個取代基取代，該等取代基係分別獨立選自： $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_1$ - $C_6$  鹵烷基、鹵素、 $-OR^{10}$ 、 $-NR^5R^6$ 、氧基、氰基、硝基、 $-C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-S(O)R^{10}$ 、

$-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、  
 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、  
 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{SO}_2\text{R}^{10}$ 、  
 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$  烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$  炔基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$  環烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$  雜環  
 5 烷基、芳基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$  烷基-芳基、雜芳基與  $\text{C}_1\text{-C}_6$  烷基-  
 雜芳基，其中  $\text{R}^5$  與  $\text{R}^6$  如上述相同定義，與  $\text{R}^{10}$  係選  
 自：氫、 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$  烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$  炔基、  
 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_4$  烷基、 $-\text{C}(\text{O})$  芳基、 $-\text{C}(\text{O})$  雜芳基、  
 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_3\text{-C}_6$  環烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_3\text{-C}_6$  雜環烷基、  
 10  $-\text{S}(\text{O})_2\text{C}_1\text{-C}_4$  烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$  環烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$  雜環烷基、  
 $\text{C}_6\text{-C}_{14}$  芳基、芳基- $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  烷基、雜芳基與雜芳基-  
 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  烷基；

與/或其醫藥上可接受之鹽或溶合物。

亦值得注意之式(I)化合物為彼等其中：

15 X 為 O；

Y 為 O；

$\text{R}^1$  與  $\text{R}^4$  分別獨立選自下列所組成之群組中：氫、 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  烷  
 基、 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$  烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$  炔基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$  環烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$   
 環烷基- $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  烷基、 $\text{C}_5\text{-C}_8$  環烯基、 $\text{C}_5\text{-C}_8$  環烯基-  
 20  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$  雜環烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$  雜環烷基- $\text{C}_1\text{-C}_{10}$   
 烷基、芳基、芳基- $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  烷基、雜芳基與雜芳基-  
 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  烷基；

$\text{R}^2$  為  $-\text{OR}^9$ ；

$\text{R}^3$  為 H 或  $\text{C}_1\text{-C}_4$  烷基；

$R^9$  為 H 或一陽離子，或  $C_1$ - $C_{10}$  烷基，其係未經取代或經一個或多個取代基，宜為 1 至 6 個取代基，宜為 1 至 3 個取代基取代，該等取代基係分別獨立選自下列所組成之群組中： $C_3$ - $C_6$  環烷基、雜環烷基、芳基與雜芳基；

其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^9$  中任何碳或雜原子係未經取代，或若可能時，係經一個或多個取代基，宜為 1 至 6 個取代基，宜為 1 至 3 個取代基取代，該等取代基係分別獨立選自： $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_1$ - $C_6$  鹵烷基、鹵素、 $-OR^{10}$ 、 $-NR^5R^6$ 、氧基、氰基、硝基、 $-C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-S(O)R^{10}$ 、 $-S(O)_2R^{10}$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-CONR^5R^6$ 、 $-N(R^5)C(O)R^{10}$ 、 $-N(R^5)C(O)OR^{10}$ 、 $-OC(O)NR^5R^6$ 、 $-N(R^5)C(O)NR^5R^6$ 、 $-SO_2NR^5R^6$ 、 $-N(R^5)SO_2R^{10}$ 、 $C_2$ - $C_{10}$  烯基、 $C_2$ - $C_{10}$  炔基、 $C_3$ - $C_6$  環烷基、 $C_3$ - $C_6$  雜環烷基、芳基、 $C_1$ - $C_6$  烷基-芳基、雜芳基與  $C_1$ - $C_6$  烷基-雜芳基，其中  $R^5$  與  $R^6$  如上述相同定義，與  $R^{10}$  係選自：氫、 $C_1$ - $C_{10}$  烷基、 $C_2$ - $C_{10}$  烯基、 $C_2$ - $C_{10}$  炔基、 $-C(O)C_1$ - $C_4$  烷基、 $-C(O)$  芳基、 $-C(O)$  雜芳基、 $-C(O)C_3$ - $C_6$  環烷基、 $-C(O)C_3$ - $C_6$  雜環烷基、 $-S(O)_2C_1$ - $C_4$  烷基、 $C_3$ - $C_8$  環烷基、 $C_3$ - $C_8$  雜環烷基、 $C_6$ - $C_{14}$  芳基、芳基- $C_1$ - $C_{10}$  烷基、雜芳基與雜芳基- $C_1$ - $C_{10}$  烷基；

與/或其醫藥上可接受之鹽或溶合物。

亦值得注意之式(I)化合物為其中：



X 為 O；

Y 為 O；

R<sup>1</sup> 與 R<sup>4</sup> 分別獨立選自下列所組成之群組中：氫、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 環烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 環烷基-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基、C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> 環烯基、C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> 環烯基-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 雜環烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 雜環烷基-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基、芳基、芳基-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基、雜芳基與雜芳基-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基；

R<sup>2</sup> 為 -OR<sup>9</sup>；

R<sup>3</sup> 為 H；

R<sup>9</sup> 為 H 或一陽離子；

其中 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> 中任何碳或雜原子係未經取代，或若可能時，係經一個或多個取代基，宜為 1 至 6 個取代基，宜為 1 至 3 個取代基取代，該等取代基係分別獨立選自：C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 鹵烷基、鹵素、-OR<sup>10</sup>、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、氧基、氰基、硝基、-C(O)R<sup>10</sup>、-C(O)OR<sup>10</sup>、-SR<sup>10</sup>、-S(O)R<sup>10</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-N(R<sup>5</sup>)C(O)R<sup>10</sup>、-N(R<sup>5</sup>)C(O)OR<sup>10</sup>、-OC(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-N(R<sup>5</sup>)C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-N(R<sup>5</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 環烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 雜環烷基、芳基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基-芳基、雜芳基與 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基-雜芳基，其中 R<sup>5</sup> 與 R<sup>6</sup> 如上述相同定義，與 R<sup>10</sup> 係選自：氫、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 炔基、-C(O)C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基、-C(O)芳基、-C(O)雜

芳基、 $-C(O)C_3-C_6$  環烷基、 $-C(O)C_3-C_6$  雜環烷基、  
 $-S(O)_2C_1-C_4$  烷基、 $C_3-C_8$  環烷基、 $C_3-C_8$  雜環烷基、  
 $C_6-C_{14}$  芳基、芳基- $C_1-C_{10}$  烷基、雜芳基與雜芳基-  
 $C_1-C_{10}$  烷基；

5 與/或其醫藥上可接受之鹽或溶合物。

本文所例舉且適用於本發明之明確化合物為：

$N$ -{[1-(4-氯苯基)-6-羥基-2,4-二氧基-3-(苯基甲基)-  
 1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基]羰基}甘胺酸；

10

$N$ -{[1-{[2,4-雙(甲基氧)苯基]甲基}-6-羥基-2,4-二氧  
 基-3-(苯基甲基)-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基]羰基}甘胺酸；

$N$ -{[1-(4-氯苯基)-6-羥基-4-氧基-3-(苯基甲基)-2-硫  
 代-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基]羰基}甘胺酸；

$N$ -({6-羥基-2,4-二氧基-3-(苯基甲基)-1-[3-(三氟甲基)  
 苯基]-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基}羰基)甘胺酸；

15

$N$ -{[6-羥基-2,4-二氧基-3-(苯基甲基)-1,2,3,4-四氫-5-  
 嘓啶基]羰基}甘胺酸；

$N$ -{[6-羥基-2,4-二氧基-1-苯基-3-(苯基甲基)-1,2,3,4-  
 四氫-5-嘓啶基]羰基}甘胺酸；

20

$N$ -[(1-(1,1-二甲基乙基)-3-{[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]  
 甲基}-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基)羰基]甘  
 胺酸；

$N$ -{[6-羥基-2,4-二氧基-3-(苯基甲基)-1-(2-吡啶基)-  
 1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基]羰基}甘胺酸；

$N$ -{[6-羥基-1-(2-硝基苯基)-2,4-二氧基-3-(苯基甲基)-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基]羰基}甘胺酸；

$N$ -{[1-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-3-(苯基甲基)-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基]羰基}甘胺酸；

5  $N$ -{[1-[(3-氰基苯基)甲基]-6-羥基-2,4-二氧基-3-(苯基甲基)-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基]羰基}甘胺酸；

$N$ -[(6-羥基-2,4-二氧基-3-(苯基甲基)-1-{[4-(三氟甲基)苯基]甲基}-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基)羰基]甘胺酸；

10  $N$ -{[1-[(3,4-二氯苯基)甲基]-6-羥基-2,4-二氧基-3-(苯基甲基)-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基]羰基}甘胺酸；

$N$ -{[6-羥基-1-{[3-(甲基氧)苯基]甲基}-2,4-二氧基-3-(苯基甲基)-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基]羰基}甘胺酸；

$N$ -{[1-[(2,6-二氯苯基)甲基]-6-羥基-2,4-二氧基-3-(苯基甲基)-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基]羰基}甘胺酸；

15  $N$ -{[6-羥基-1-甲基-2,4-二氧基-3-(苯基甲基)-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基]羰基}甘胺酸；

$N$ -{[1-環己基-3-(2-環丙基乙基)-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基]羰基}甘胺酸；

20  $N$ -[(1,3-二環己基-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基)羰基]甘胺酸；

$N$ -{[1-己基-6-羥基-2,4-二氧基-3-(苯基甲基)-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基]羰基}甘胺酸；

$N$ -{[1-乙基-6-羥基-2,4-二氧基-3-(苯基甲基)-1,2,3,4-

四氫-5-嘧啶基]羰基}甘胺酸；

*N*-{[6-羥基-2,4-二氧基-3-(苯基甲基)-1-丙基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基]羰基}甘胺酸；

5 *N*-{[1-丁基-6-羥基-2,4-二氧基-3-(苯基甲基)-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基]羰基}甘胺酸；

*N*-{[6-羥基-2,4-二氧基-1-(2-苯基乙基)-3-(苯基甲基)-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基]羰基}甘胺酸；

10 *N*-{[3-{[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]甲基}-6-羥基-1-(1-甲基乙基)-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基]羰基}甘胺酸；

*N*-[(1-環己基-3-{[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]甲基}-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基)羰基]甘胺酸；

*N*-{[6-羥基-1,3-雙(1-甲基乙基)-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基]羰基}甘胺酸；

15 *N*-{[3-[(2-溴苯基)甲基]-1-(1,1-二甲基乙基)-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基]羰基}甘胺酸；

*N*-[(1-(2,6-二氯苯基)-3-{[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]甲基}-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基)羰基]甘胺酸；

20 *N*-[(1-(2,4-二氯苯基)-3-{[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]甲基}-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基)羰基]甘胺酸；

*N*-[(1-(2-溴苯基)-3-{[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]甲基}-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基)羰基]甘胺酸；

$N$ -[(1-(2-聯苯基)-3-{[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]甲基}-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基)羰基]甘胺酸；

$N$ -{[6-羥基-2,4-二氧基-3-(苯基甲基)-1-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基]羰基}甘胺酸；

5  $N$ -{[3-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-1-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基]羰基}甘胺酸；

$N$ -{[3-{[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]甲基}-6-羥基-2,4-二氧基-1-(2-噻吩基)-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基]羰基}甘胺酸；

10  $N$ -({1-環己基-6-羥基-3-[3-(4-嗎啶基)丙基]-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基}羰基)甘胺酸；

$N$ -{[3-{[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]甲基}-6-羥基-2,4-二氧基-1-(3-吡啶基)-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基]羰基}甘胺酸；

$N$ -({1-環己基-3-[(2-氟苯基)甲基]-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基}羰基)甘胺酸；

15  $N$ -({3-[(2-氟苯基)甲基]-1-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基}羰基)甘胺酸；

$N$ -({1-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-3-[(5,5,8,8-四甲基-5,6,7,8-四氫-2-萘基)甲基]-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基}羰基)甘胺酸；

20  $N$ -({1-環己基-3-[(2,4-二甲基苯基)甲基]-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基}羰基)甘胺酸；

$N$ -({1-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-3-[(2,4,6-三氟苯基)甲基]-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基}羰基)甘胺酸；

$N$ -[(1-環己基-6-羥基-3-{[4-(1-甲基乙基)苯基]甲基}-

2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基)羰基]甘胺酸；

*N*-({1-環己基-3-[(2-乙基苯基)甲基]-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基}羰基)甘胺酸；

5 *N*-({1-環己基-3-[(4-乙基苯基)甲基]-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基}羰基)甘胺酸；

*N*-({1-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-3-[(2,4,6-三甲基苯基)甲基]-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基}羰基)甘胺酸；

● *N*-{[1-環己基-3-(2-環己基乙基)-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基]羰基}甘胺酸；

10 *N*-[(3-{[3,5-雙(甲基氧)苯基]甲基}-1-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基)羰基]甘胺酸；

*N*-{[1-環己基-6-羥基-3-(2-萘基甲基)-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基]羰基}甘胺酸；

15 *N*-({1-環己基-6-羥基-3-[(4-甲基苯基)甲基]-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基}羰基)甘胺酸；

● *N*-{[3-(4-聯苯基甲基)-1-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基]羰基}甘胺酸；

*N*-[(3-{[4-(1,3-苯并呋唑-2-基)苯基]甲基}-1-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基)羰基]甘胺酸；

20 *N*-({3-[2-(4-聯苯基)-2-氧基乙基]-1-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基}羰基)甘胺酸；

*N*-[(1,3-雙{[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]甲基}-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基)羰基]甘胺酸；

*N*-{[1-環己基-6-羥基-3-(4-甲基環己基)-2,4-二氧基-

1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基]羰基}甘胺酸；

*N*-({1-環己基-3-[4-(1,1-二甲基乙基)環己基]-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基}羰基)甘胺酸；

5 *N*-[(1-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-3-苯基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基)羰基]甘胺酸；

*N*-({1-環己基-3-[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基}羰基)甘胺酸；

*N*-{[1-環己基-3-(環己基甲基)-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基]羰基}甘胺酸；

10 *N*-[(3-環庚基-1-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基)羰基]甘胺酸；

*N*-[(3-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-1-三環[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]癸-1-基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基)羰基]甘胺酸；

15 *N*-({1-[(1*R*,2*R*,4*S*)-雙環[2.2.1]庚-2-基]-3-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基}羰基)甘胺酸；

*N*-{[1-環己基-6-羥基-3-(3-甲基環己基)-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基]羰基}甘胺酸；

*N*-[(3-環己基-1-環丙基-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基)羰基]甘胺酸；

20 *N*-[(1-環丁基-3-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基)羰基]甘胺酸；

*N*-[(3-環己基-1-環戊基-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基)羰基]甘胺酸；

*N*-{[6-羥基-1,3-雙(3-甲基丁基)-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基]羰基}甘胺酸；

*N*-[(6-羥基-1,3-雙{[2-(甲基氧)苯基]甲基}-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基)羰基]甘胺酸；

5 *N*-({1,3-雙[(2-氯苯基)甲基]-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基}羰基)甘胺酸；

*N*-[(1,3-二己基-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基)羰基]甘胺酸；

10 *N*-{[1-環己基-6-羥基-3-(2-甲基環己基)-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基]羰基}甘胺酸；

*N*-{[1-環己基-6-羥基-3-(2-萘基)-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基]羰基}甘胺酸；

*N*-[(1-環己基-3-己基-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基)羰基]甘胺酸；

15 *N*-[(1,3-二環庚基-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基)羰基]甘胺酸；

*N*-[(1,3-二環戊基-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基)羰基]甘胺酸；

20 *N*-{[1-環己基-3-(2,3-二甲基環己基)-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基]羰基}甘胺酸；

4-[5-{[(羧基甲基)胺基]羰基}-3-環己基-4-羥基-2,6-二氧基-3,6-二氫-1(2*H*)-嘧啶基]環己烷甲酸；

*N*-{[1-環己基-3-(4-乙基環己基)-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基]羰基}甘胺酸；



順式-4-[3-環己基-5-({2-(乙基氧)-2-氧基乙基}胺基)羰基)-4-羥基-2,6-二氧基-3,6-二氫-1(2H)-嘧啶基]環己烷甲酸；

5 *N*-{[1-環己基-6-羥基-3-(1-甲基環己基)-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基]羰基}甘胺酸；

3-[5-{{(羧基甲基)胺基}羰基}-3-環己基-4-羥基-2,6-二氧基-3,6-二氫-1(2H)-嘧啶基]環己烷甲酸；

*N*-{[1-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-3-(2-氧基-2-苯基乙基)-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基]羰基}甘胺酸；

10 *N*-[(1-環己基-6-羥基-3-{2-[4-(甲基氧)苯基]-2-氧基乙基}-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基)羰基]甘胺酸；

*N*-({1-環己基-6-羥基-3-[2-(4-甲基苯基)-2-氧基乙基]-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基}羰基)甘胺酸；

15 *N*-{[1-環己基-3-(3,3-二甲基-2-氧基丁基)-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基]羰基}甘胺酸；

*N*-({1-環己基-3-[2-(4-氟苯基)-2-氧基乙基]-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基}羰基)甘胺酸；

*N*-({3-[2-(4-氟基苯基)-2-氧基乙基]-1-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基}羰基)甘胺酸；

20 *N*-({3-[2-(1-苯并呋喃-2-基)-2-氧基乙基]-1-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基}羰基)甘胺酸；

*N*-{[3-環己基-6-羥基-1-(1-萘基)-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基]羰基}甘胺酸；

*N*-{[3-環己基-1-(4,4-二甲基環己基)-6-羥基-2,4-二氧

基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基]羰基}甘胺酸；

*N*-({1-環己基-3-[(2,3-二氟苯基)甲基]-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基}羰基)甘胺酸；

5 *N*-[(1,3-二環己基-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基)硫羰基(carbonothioyl)]甘胺酸乙酯；

*N*-[(1,3-二環己基-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基)硫羰基]甘胺酸；

● 6-[5-{{(羧基甲基)胺基}羰基}-3-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-3,4-二氫-1(2*H*)-嘧啶基]己酸；

10 6-[5-{{(羧基甲基)胺基}硫羰基}-3-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-3,4-二氫-1(2*H*)-嘧啶基]己酸；

*N*-({1-環己基-3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基}羰基)甘胺酸；

15 *N*-[(1-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基)羰基]甘胺酸；

● *N*-({3-環己基-6-羥基-1-[反式-4-(甲基氧)環己基]-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基}羰基)甘胺酸；

*N*-({1-[1,1'-雙(環己基)-4-基]-3-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基}羰基)甘胺酸；

20 *N*-{{6-羥基-2,4-二氧基-1,3-雙(1-丙基丁基)-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基}羰基}甘胺酸；

*N*-({3-(2-環丙基乙基)-6-羥基-1-[3-(甲基氧)苯基]-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基}羰基)甘胺酸；

*N*-{{3-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-1-(4-苯基環己基)-

1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基]羰基}甘胺酸；

*N*-({1-環己基-3-[(3,4-二氟苯基)甲基]-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基}羰基)甘胺酸；

5 *N*-({3-(2-環丙基乙基)-6-羥基-1-[4-(甲基氧)苯基]-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基}羰基)甘胺酸；

*N*-{[3-(2-環丙基乙基)-6-羥基-1-(3-硝基苯基)-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基]羰基}甘胺酸；

● *N*-({3-(2-環丙基乙基)-6-羥基-2,4-二氧基-1-[4-(2-噻吩基)苯基]-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基}羰基)甘胺酸；

10 *N*-{[1,3-雙(1-乙基丙基)-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基]羰基}甘胺酸；

*N*-[(6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基)羰基]甘胺酸；

15 *N*-[(1-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-3-{[4-(三氟甲基)苯基]甲基}-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基)羰基]甘胺酸；

● *N*-[(1,3-二丁基-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基)羰基]甘胺酸；

*N*-{[1,3-雙(2-環丙基乙基)-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基]羰基}甘胺酸；

20 *N*-{[6-羥基-1,3-雙(2-甲基丙基)-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基]羰基}甘胺酸；

*N*-({3-(2-環丙基乙基)-6-羥基-1-[3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基]-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基}羰基)甘胺酸；

$N$ -({3-(2-環丙基乙基)-6-羥基-1-[4-(2-甲基-1,3-噻唑-4-基)苯基]-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基}羰基)甘胺酸；

5  $N$ -{[3-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-1-(4-哌啶基)-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基]羰基}甘胺酸；

$N$ -({3-(2-環丙基乙基)-1-[4-(2-呋喃基)苯基]-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基}羰基)甘胺酸；

$N$ -{[1,3-雙(1,1-二甲基丙基)-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基]羰基}甘胺酸；

10  $N$ -{[3-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-1-(3-哌啶基)-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基]羰基}甘胺酸；

$N$ -{[3-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-1-(1-{[(苯基甲基)氧]羰基}-3-哌啶基)-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基]羰基}甘胺酸；

15  $N$ -{[1-(1-乙醯基-3-哌啶基)-3-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基]羰基}甘胺酸；

$N$ -[(1-環己基-3-{[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]甲基}-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基)羰基]甘胺酸；

$N$ -({3-[(2-溴苯基)甲基]-1-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基}羰基)甘胺酸；

20  $N$ -({1-環己基-3-[(2,6-二氯苯基)甲基]-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基}羰基)甘胺酸；

$N$ -[(3-{[2-溴-5-(甲基氧)苯基]甲基}-1-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基)羰基]甘胺酸；

$N$ -[(3-{[2,4-雙(三氟甲基)苯基]甲基}-1-環己基-6-羥

基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基)羰基]甘胺酸；

*N*-({3-[(2-溴-5-氟苯基)甲基]-1-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基}羰基)甘胺酸；

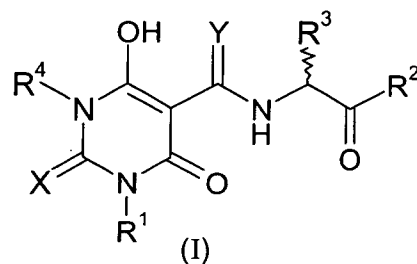
*N*-[(3-{[2-溴-4-(1,1-二甲基乙基)苯基]甲基}-1-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基)羰基]甘胺酸；

*N*-({1-環己基-6-羥基-3-[(2-甲基苯基)甲基]-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基}羰基)甘胺酸；

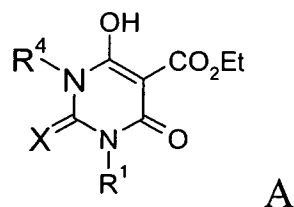
*N*-{[1-環己基-3-(1,1-二甲基丙基)-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基]羰基}甘胺酸；及

*N*-{[1,3-雙(2,6-二氯苯基)-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基]羰基}甘胺酸。

本發明範圍亦包括製備式(I)化合物之方法。製備式(I)化合物之方法 I)

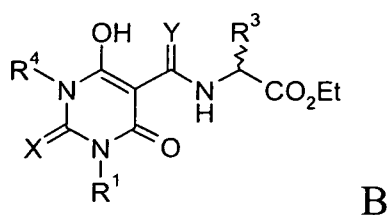


其中 X、Y、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> 與 R<sup>4</sup> 如上述式(I)化合物之相同定義，該製法包括由式 A 化合物：



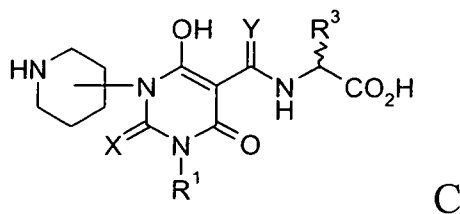
其中  $R^1$  與  $R^4$  如式(I)中彼等基團之相同定義，使用甘胺酸及適當鹼，如：1,8-重氮雙環[5.4.0]十一碳-7-烯，於適當溶劑，如：乙醇中，於一般加熱條件下或利用微波照射下處理，形成式(I)化合物，其中 Y 為 O， $R^2$  為 -OH 與  $R^3$  為 H；

5 或製備式(I)中 X、Y、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  與  $R^4$  如上述式(I)中相同定義之化合物時，該製法包括由式 B 化合物：



10 其中 X、Y、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  與  $R^4$  如式(I)中彼等基團之相同定義，使用鹼如：氫氧化鈉，於適當溶劑如：乙醇水溶液中，於合適溫度如：室溫下處理，形成式(I)中  $R^2$  為 -OH 之化合物；

15 或製備式(I)中 X、Y、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  如上述相同定義， $R^4$  為哌啶基之化合物時，該製法包括由式 C 化合物：

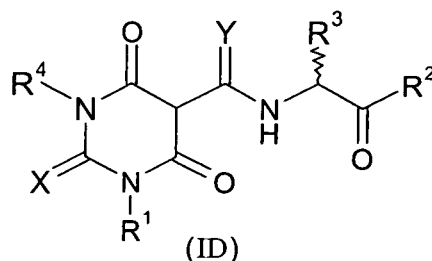
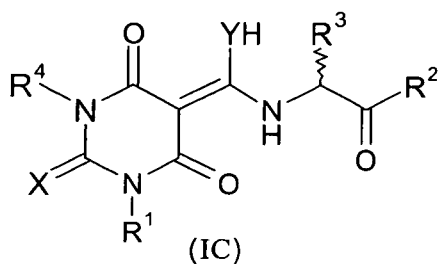
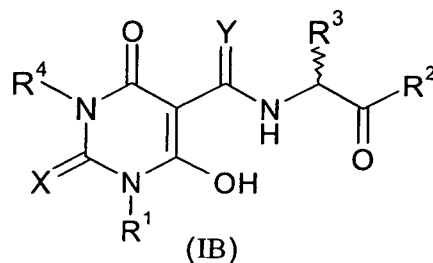
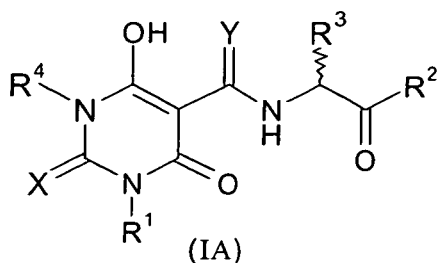


20 其中 X、Y、 $R^1$  與  $R^3$  如式(I)中彼等基團之相同定義，使用醃化劑如：乙酸酐，於適當溶劑如：乙酸中，於合適溫度

如：130°C 下處理，形成式(I)中  $R^2$  為 -OH 與  $R^4$  為醯基哌啶基之化合物。

習此相關技藝之人士咸了解，式(I)化合物可能出現一種或多種互變異構型，如：

5



本文所說明化合物之所有互變異構型(包括其混合物)均在本發明範圍內。通常，本文例舉之化合物係依據式(IA)互變異構物之結構命名。咸了解，任何提及之此本發明化合物名稱均包括所指名化合物之所有互變異構物及所指名化合物之互變異構物之任何混合物。

10

式(I)化合物可製成結晶或非結晶型，可視需要與溶劑化合，例如：呈水合物。本發明範圍包括其化學計量溶合物(例如：水合物)及不同溶劑含量(例如：水)之溶合物。

15

本文所說明某些化合物可能包含一個或多個對掌性原子或可能出現兩種對映異構物。下文中說明之化合物包括對映異構物之混合物及純化之對映異構物或高對映異構性之混合

物。本發明範圍亦包括個別之式(I)化合物或下文申請專利範圍之化合物，及其任何完全或部份平衡混合物。本發明亦包括申請專利範圍之化合物之個別異構物與其中具有一個或多個反向對掌性中心之異構物形成之混合物。

5 若出現不同異構型時，其可利用一般方法分離或解析，或可依一般合成法或立體專一性或不對稱合成法得到任何指定之異構物。

● 雖然式(I)化合物及其鹽、溶合物，等等可呈單獨製劑，亦即沒有其他載劑即用於療法，但其更常操作法為由活性成份與載劑或稀釋調製。因此，本發明進一步提供一種醫藥組  
10 合物，其包括式(I)化合物及其鹽、溶合物，等等，與一種或多種醫藥上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。該式(I)化合物及其鹽、溶合物，等等係如上述說明。該(等)載劑、稀釋劑或賦形劑必需可與調配物中其他成份相容，對接受者無害。  
15 依據本發明另一方面亦提供一種製備醫藥調配物之方法，其包括混合式(I)化合物及其鹽、溶合物，等等與一種或多種醫藥上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。

● 習此相關技藝之人士咸了解，式(I)化合物中，某些在最終脫除保護基步驟之前製備之受保護之衍生物不一定具有醫藥活性，因此在某些例子中，其可將經口投藥或非經腸式投藥，然後於體內代謝形成具有醫藥活性之本發明化合物。因此，此等衍生物可稱為“前藥”。此外，某些本發明化合物可能作為其他本發明化合物之前藥。所有受保護之衍生物與本發明化合物之前藥均包括在本發明範圍內。習此相關技藝之  
20



人士亦咸了解，習此相關技藝之人士已知為“前部份基團”之某些部份基團可能被本發明範圍內之適當官能基置換。本發明化合物之較佳前藥包括：酯類、碳酸酯類、半酯類、磷酸酯類、硝酸酯類、硫酸酯類、亞砷類、醯胺類、胺甲酸酯類、偶氮化合物、磷醯胺類、糖苷類、醚類、縮醛類與縮酮類。

醫藥組合物可呈每單位劑量包含預定量活性成份之單位劑量型式。此等單位可包含例如：0.5 毫克至 1 克，較佳為 1 毫克至 700 毫克，更佳為 5 毫克至 100 毫克之式(I)化合物，端賴所治療之病症、投藥途徑及患者之年齡、體重與條件決定，或醫藥組合物可呈每單位劑量包含預定量活性成份之單位劑量型式。較佳單位劑量組合物為彼等包含如上述一日劑量或低於該一日劑量或其適當等份劑量之活性成份。此外，此等醫藥組合物可依此製藥技藝習知之任何方法製備。

醫藥組合物可配合任何適當途徑投藥，例如：經口(包括頰內或舌下)、直腸、鼻、局部(包括頰內、舌下或穿皮式)、陰道或非經腸式(包括皮下、肌內、靜脈內或皮內)途徑。此等組合物可依製藥技藝已知之任何方法製備，例如：由式(I)化合物與載劑(群)或賦形劑(群)組合。

適合經口投藥之醫藥組合物可呈分離單位，如：膠囊或錠劑；粉劑或粒劑；含於水性或非水性液體中之溶液或懸浮液；可食性泡沫物或起泡物；或水包油性液態乳液或油包水性液態乳液。

膠囊製法為如上述製備粉末混合物，填入已成型之明膠

殼中。可在填充操作之前，在粉末混合物中添加助流劑與潤滑劑，如：膠體矽石、滑石、硬脂酸鎂、硬脂酸鈣或聚乙二醇固體。亦可添加崩解劑或溶解劑如：洋菜、碳酸鈣或碳酸鈉，以改善所服用膠囊中醫藥之可利用性。

5 此外，若需要或必要時，亦可在混合物中添加合適黏合劑、潤滑劑、崩解劑與著色劑。合適黏合劑包括澱粉、明膠、天然糖類如：葡萄糖或 $\beta$ -乳糖、玉米甜味劑、天然與合成膠質如：金合歡膠、黃耆膠或藻酸鈉、羧甲基纖維素、聚乙二醇、蠟類，等等。此等劑型所使用之潤滑劑包括油酸鈉、硬脂酸鈉、硬脂酸鎂、苯甲酸鈉、乙酸鈉、氯化鈉，等等。崩解劑包括(但不限於)：澱粉、甲基纖維素、洋菜、皂土、黃原膠，等等。錠劑調配物法為例如：製備粉末混合物，製粒或切段，添加潤滑劑與崩解劑，壓縮成錠劑。粉末混合物製法為混合化合物，使用如上述稀釋劑或基質，可視需要  
10 需要使用黏合劑如：羧甲基纖維素、藻酸鹽、明膠或聚乙烯吡咯啉酮、溶液阻流劑如：石蠟、加速吸收劑如：四級鹽類與/或吸收劑如：皂土、高嶺土或磷酸二鈣進行適當研磨。該粉末混合物可利用錠型模頭，藉由添加硬脂酸、硬脂酸鹽、滑石或礦物油製成顆粒。潤滑後之混合物即可壓成錠劑。本發明化合物亦可與自由流動之惰性載劑組合，不需透  
15 過製粒或切段步驟即可直接壓成錠劑。可由蟲膠之密封包衣、糖或聚合材料之包衣及蠟之刨光包衣形成透明或不透明之保護性包衣。可添加染料至此等包衣中，以區分不同單位劑量。  
20

口服液如：溶液、糖漿與醑劑可製成單位劑型，以使指定量中包含預定量之式(I)化合物。糖漿製法為取化合物溶於適當調味之水溶液中，而醑劑則利用無毒性醇類媒劑製備。懸浮液調配法為由化合物勻散於無毒性媒劑中。亦可添加溶解劑與乳化劑如：乙氧基化異硬脂醇與聚氧乙烯山梨糖醇醚、防腐劑、風味劑如：薄荷油或天然甜味劑或糖精或其他人工甘味劑，等等。

若適當時，口服用單位劑量之醫藥組合物可經微包埋。亦可製備此調配物供延長或持續釋放，例如：於聚合物、蠟，等等中包覆或包埋粒狀材料。

適合經直腸投藥之醫藥組合物可呈栓劑或灌腸劑。

適合陰道投藥之醫藥組合物可呈陰道栓劑、衛生棉條、乳霜、凝膠、糊劑、發泡劑或噴液調配物。

適合非經腸式投藥之醫藥調配物包括水性或非水性無菌注射溶液，其可包含抗氧化劑、緩衝劑、制菌劑及賦與組合物與計畫接受者之血液呈等張性之溶質；及可包含懸浮劑與增稠劑之水性與非水性無菌懸浮液。醫藥組合物可呈單位劑量或多重劑量容器，例如：密封安瓶與小瓶且呈冷凍乾燥(凍乾)狀態存放，僅需在臨用前添加無菌液態載劑即可，例如：注射用水。體外注射用溶液與懸浮液可由無菌粉劑、粒劑與錠劑製備。

咸了解，除了如上述特別說明之成份外，醫藥組合物可依所採用之調配物型態，包括其他相關技藝常用之製劑，例如：彼等適合口服投藥者可包含調味劑。

本發明化合物之醫療有效量將依許多因素決定，例如：計畫接受者之年齡與體重、需要治療之確實病症與其嚴重性、調配物之性質與投藥途徑，且最終將由開立該醫藥處方者決定。然而，治療貧血之式(I)化合物有效量通常在每天 0.001 至 100 毫克/公斤接受者體重，宜在每天 0.01 至 10 毫克/公斤體重。對 70 公斤重成年哺乳動物而言，每天之確實劑量宜在 7 至 700 毫克，此用量可呈一天之單一劑量或在一天內分成數個(如：2、3、4、5 或 6 個)小劑量投藥。此等一天總劑量均相同。可依式(I)化合物本身之有效量依比例決定其鹽或溶合物，等等之有效量。類似之劑量亦同樣適合治療如上述之其他病症。

### 定義

CDI - 羰基二咪唑

DBU - 1,8-重氮雙環[5.4.0]十一碳-7-烯

DIAD - 偶氮二羧酸異丙基酯

DMA - *N,N*-二甲基乙醯胺

DMF - *N,N*-二甲基甲醯胺

DMSO - 二甲亞砜

HPLC - 高壓液相層析法

LC/MS - 液相層析法/質譜

NMR - 核磁共振

rt - 室溫

TFA - 三氟乙酸

## THF - 四氫呋喃

## 化學背景：

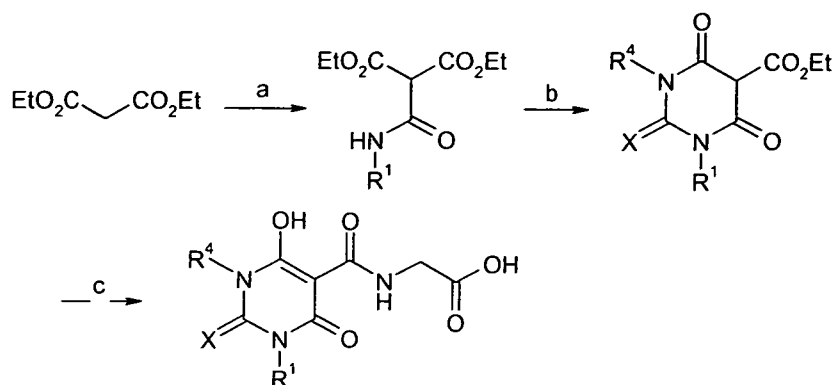
5 本發明化合物可依許多不同方法製備，包括標準化學法。先前已定義之代號仍然如同先前之定義，除非本文中另有說明。一般合成法已如下說明並於實例中出示本發明明確之化合物。

10 式(I)化合物可依部份相關技藝已知之有機合成法，依據下列合成反應圖製備。下文說明之所有反應圖，咸了解，若依據一般化學原理需要時，敏感或反應性基團可使用保護基。保護基係依標準有機合成法操作(T. W. Green 與 P. G. M. Wuts(1991)之”有機合成法之保護基(Protecting Groups in Organic Synthesis)”，John Wiley & Sons)。此等基團則在化合物合成法中合宜階段，採用習此相關技藝之人士習知之方法脫除。製法及反應條件之選擇及其執行順序應配合式(I)化合物之製備。習此相關技藝之人士咸了解式(I)化合物中是否會出現立體中心。因此，本發明同時包括可能之立體異構物，且不僅包括消旋性化合物，而且包括個別之對映異構物。當化合物需呈單一對映異構物時，其可利用立體專一性合成法或解析最終產物製得。終產物、中間物或起始物之解析法可依相關技藝已知任何合適方法進行。參見例如：E. L. Eliel, S. H. Wilen 與 L. N. Mander 之”有機化合物之立體化學 (Stereochemistry of Organic Compounds) (Wiley-Interscience, 1994)。

15

20

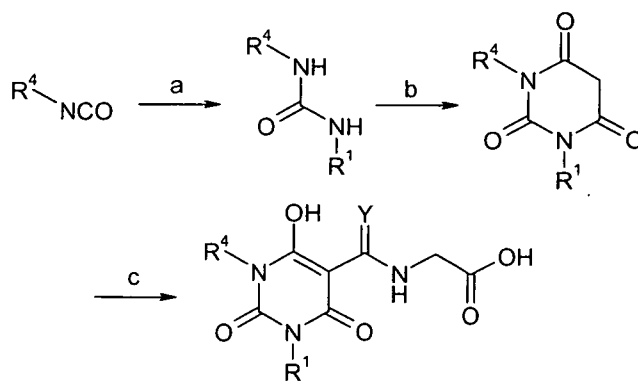
## 製法說明

反應圖 1

5

- a) 1. NaH, THF, 室溫 2.  $R^1\text{NCO}$ , 60 °C ; b) 1. NaH, THF 或 二噁烷, 室溫 2.  $R^4\text{NCX}$ , 加熱 ; c)  $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ , DBU, EtOH, 160 °C, 微波爐

10

反應圖 2

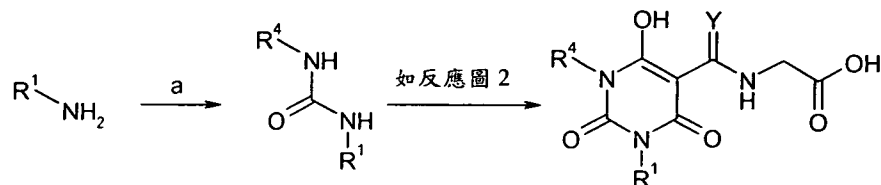
- a)  $R^1\text{NH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  或  $R^1\text{NH}_2\cdot\text{HCl}$ , 鹼,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ; b)  $\text{CH}_2(\text{C}(\text{O})\text{Cl})_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 回流 或  $\text{CH}_2(\text{CO}_2\text{Et})_2$ , NaOEt,  $\text{MeO}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ , 回流 或 1.  $\text{EtO}_2\text{CCH}_2\text{COCl}$ ,  $\text{CHCl}_3$ , 70

15

°C 2. DBU, CHCl<sub>3</sub>, 70 °C ; c) 1. YCNCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, EtPr<sup>i</sup><sub>2</sub>N, CHCl<sub>3</sub> 或 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 2. aq NaOH, EtOH, 室溫。

反應圖 3 ( $R^1 = R^4$ )

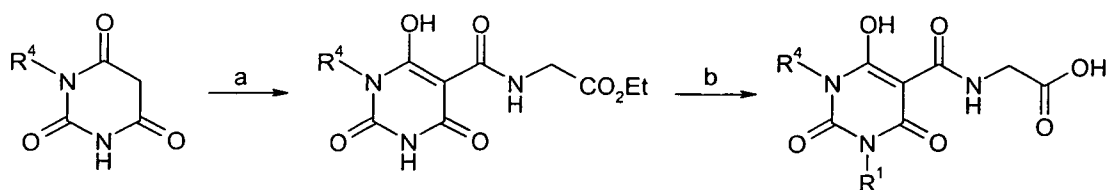
5



a) CDI, DMF, 70 °C 或 , EtOAc, 室溫

反應圖 4

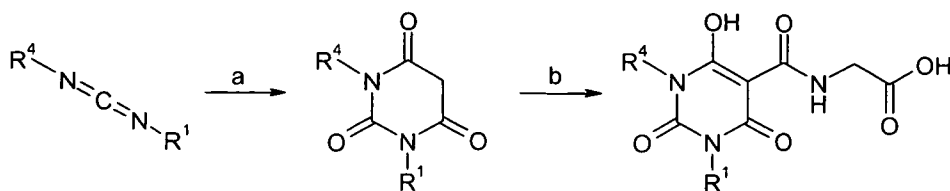
10



a) OCNCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, EtPr<sup>i</sup><sub>2</sub>N, CHCl<sub>3</sub> 或 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ; b) 1.  $R^1$ Hal, Na/K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF 或 DMA, 100 °C 或  $R^1$ Hal, pol-BEMP, DMF, 120 °C, 微波爐 2. aq NaOH, MeOH 或 EtOH, 室溫。

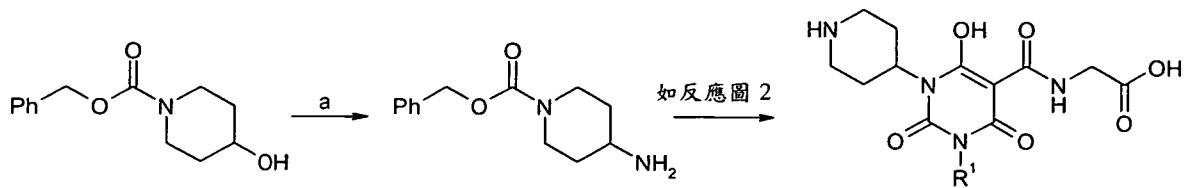
15

反應圖 5



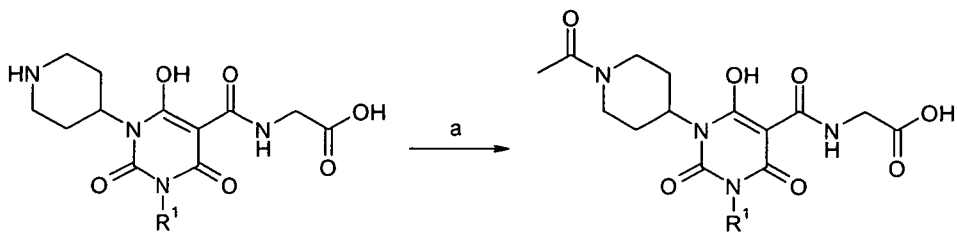
- a) 1.  $\text{CH}_2(\text{CO}_2\text{H})_2$ , THF,  $0^\circ\text{C}$  - 室溫 2. EtOH, 回流; b) 1.  $\text{OCNCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ ,  $\text{EtPr}^i_2\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  2. 水性 NaOH, EtOH, 室溫。

5

反應圖 6

- a) 1. 酞醯亞胺, DIAD,  $\text{PPh}_3$ , THF 2.  $(\text{NH}_2)_2$ , EtOH, 回流

10

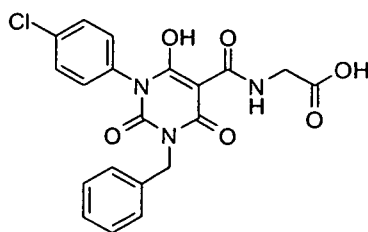
反應圖 7

- a)  $\text{Ac}_2\text{O}$ , AcOH,  $130^\circ\text{C}$ 。

15

## 實驗

## 實例 1





*N*-{[1-(4-氯苯基)-6-羥基-2,4-二氧基-3-(苯基甲基)-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基]羰基}甘胺酸

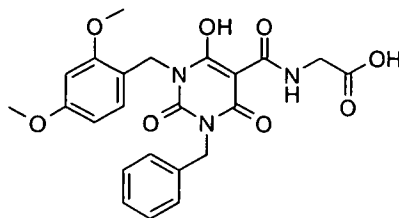
1a). {[(苯基甲基)胺基]羰基}丙二酸二乙酯。 添加含丙二酸二乙酯(1.52 毫升, 10.0 毫莫耳)之無水四氫呋喃溶液(20 毫升)至室溫及氫氣下之氫化鈉懸浮液(60%含於礦物油中之懸浮液, 500 毫克, 12.5 毫莫耳)中。攪拌 15 分鐘後, 添加異氰酸苄酯(1.33 毫升, 10.0 毫莫耳), 混合物於 60°C 下加熱 3 小時。混合物冷卻, 小心添加 1 莫耳濃度鹽酸酸化, 蒸發四氫呋喃。混合物加水稀釋, 以氯仿萃取 2 次。合併之萃液經鹽水洗滌 2 次, 乾燥與蒸發。自醚-己烷中結晶, 產生標題化合物之白色固體, 1.2 克, 40%。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) $\delta$  ppm 1.20(t, *J*=7.20 Hz, 6 H) 4.11 - 4.20(m, 4 H) 4.33(d, *J*=6.06 Hz, 2 H) 4.56(s, 1 H) 7.24(s, 1 H) 7.25 - 7.36(m, 5 H) 8.74(t, *J*=5.68 Hz, 1 H)。

1b) 1-(4-氯苯基)-6-羥基-2,4-二氧基-3-(苯基甲基)-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶甲酸乙酯。 添加 {[(苯基甲基)胺基]羰基}丙二酸二乙酯(293 毫克, 1.0 毫莫耳)至含氫化鈉懸浮液(60%含於礦物油中之懸浮液, 100 毫克, 2.5 毫莫耳)之無水四氫呋喃(50 毫升)中, 於氫氣下攪拌 10 分鐘。添加異氰酸 4-氯苯基酯, 混合物於回流下加熱 2 小時, 冷卻, 以 1 莫耳濃度鹽酸酸化, 以乙酸乙酯萃取。經急驟

層析法(己烷-乙酸乙酯)，產生標題化合物(225 毫克，56%)。  $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$  ppm 1.06(t,  $J=7.07$  Hz, 3 H) 3.45(q,  $J=7.07$  Hz, 2 H) 5.00(s, 2 H) 7.25 - 7.28(m, 1 H) 7.30 - 7.37(m, 6 H) 7.53(d,  $J=8.59$  Hz, 2 H)。

1c) *N*-{[1-(4-氯苯基)-6-羥基-2,4-二氧基-3-(苯基甲基)-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基]羰基}甘胺酸。 取含 1-(4-氯苯基)-6-羥基-2,4-二氧基-3-(苯基甲基)-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶甲酸乙酯(225 毫克，0.56 毫莫耳)、DBU(200 毫克，1.31 毫莫耳)與甘胺酸(100 毫克，1.33 毫莫耳)之乙醇(10 毫升)混合物於燒瓶中密封，於微波反應器中，在  $160^\circ\text{C}$  下加熱 1 小時。反應混合物蒸發，溶於氯仿，以 1 莫耳濃度鹽酸洗滌。殘質蒸發，經製備性 HPLC 分離(10-80% 乙腈-水-0.1%TFA)，產生標題化合物(25 毫克，10%)。  $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$  ppm 4.13(d,  $J=5.81$  Hz, 2 H) 5.03(s, 2 H) 7.24 - 7.29(m, 1 H) 7.31 - 7.38(m, 4 H) 7.42(d,  $J=8.34$  Hz, 2 H) 7.52 - 7.58(m, 2 H) 10.07(s, 1 H) 13.11(s, 1 H)。

## 實例 2



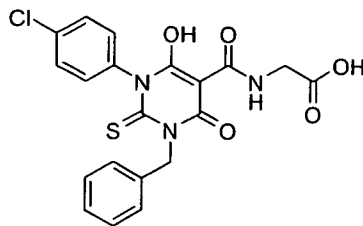
*N*-{[1-{{2,4-雙(甲基氧)苯基}甲基}-6-羥基-2,4-二氧基-3-(苯基甲基)-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基]羰基}甘胺酸

2a) 1-{{2,4-雙(甲基氧)苯基}甲基}-6-羥基-2,4-二氧基-3-(苯基甲基)-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶甲酸乙酯。添加{[(苯基甲基)胺基]羰基}丙二酸二乙酯(820毫克, 2.8毫莫耳)至含氫化鈉懸浮液(60%含於礦物油中之懸浮液, 280毫克, 7.0毫莫耳)之無水四氫呋喃(50毫升)中, 於氫氣下攪拌10分鐘。添加異氰酸2,4-二甲氧基苄基酯(1.0毫升, 6.0毫莫耳), 混合物於回流下加熱3小時, 冷卻, 以1莫耳濃度鹽酸酸化, 以乙酸乙酯萃取。經急驟層析法(30%甲醇之二氯甲烷溶液), 產生標題化合物(480毫克, 39%)。H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) $\delta$  ppm 1.15(t, *J*=6.69 Hz, 3 H) 3.71(s, 3 H) 3.78(s, 3 H) 4.09(q, *J*=5.05 Hz, 1 H) 4.81(s, 2 H) 4.92(s, 2 H) 6.40 - 6.59(m, 3 H) 6.62 - 7.26(m, 5 H)。

2b) *N*-{[1-{{2,4-雙(甲基氧)苯基}甲基}-6-羥基-2,4-二氧基-3-(苯基甲基)-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基]羰基}甘胺酸。取含1-{{2,4-雙(甲基氧)苯基}甲基}-6-羥基-2,4-二氧基-3-(苯基甲基)-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶甲酸乙酯(110毫克, 0.25毫莫耳)、DBU(76毫克, 0.5毫莫耳)與甘胺酸(38毫克, 0.5毫莫耳)之乙醇溶液(5毫升)於燒瓶中密封, 於微波反應器中, 在160°C下加熱1小時。反應混合物經1莫

耳濃度鹽酸酸化，以乙酸乙酯萃取。經製備性HPLC純化(10-80%乙腈-水-0.1%TFA)，產生標題化合物(50毫克，42%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δppm 3.71 - 3.81(m, 6 H) 4.13(d, *J*=5.31 Hz, 2 H) 4.92(s, 2 H) 5.03(s, 2 H) 6.39 - 6.49(m, 1 H) 6.56(s, 1 H) 6.81(d, *J*=8.08 Hz, 1 H) 7.24 - 7.36(m, 5 H) 10.10(s, 1 H) 13.10(s, 1 H)。

## 實例 3



*N*-{[1-(4-氯苯基)-6-羥基-4-氧基-3-(苯基甲基)-2-硫代-1,2,3,4-四氫-5-咪啉基]羰基}甘胺酸

3a) 1-(4-氯苯基)-6-羥基-4-氧基-3-(苯基甲基)-2-硫代-1,2,3,4-四氫-5-咪啉甲酸乙酯。添加{[(苯基甲基)胺基]

羰基}丙二酸二乙酯(400毫克，1.36毫莫耳)至含氫化鈉懸浮液(60%含於礦物油中之懸浮液，200毫克，5.0毫莫耳)之無水二噁烷(15毫升)中，於氫氣下攪拌10分鐘。添加異硫代氰酸4-氯苯基酯(340毫克，2.0毫莫耳)，混合物於加壓燒瓶中密封，於微波反應器中，在100°C下加熱1小時。混合物溶於二氯甲烷，以1毫莫耳濃度鹽酸洗滌，與乾燥。經急驟層析法(己烷-乙酸乙酯)，產生標題

化合物(85毫克, 20%)。  $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$  ppm 1.18(t,  $J=7.20$  Hz, 3 H) 4.01 - 4.06(q,  $J=7.20$  Hz, 2 H) 4.89(s, 2 H) 7.10(d,  $J=8.59$  Hz, 2 H) 7.26 - 7.31(m, 5H) 7.39(d,  $J=8.59$  Hz, 2 H)。

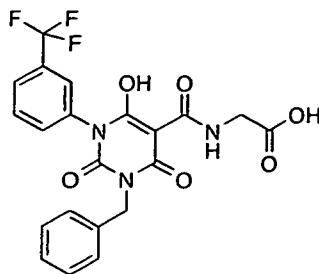
5

3b) *N*-{[1-(4-氯苯基)-6-羥基-4-氧基-3-(苯基甲基)-2-硫代-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基]羰基}甘胺酸。 取含1-(4-氯苯基)-6-羥基-4-氧基-3-(苯基甲基)-2-硫代-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶甲酸乙酯(85毫克, 0.21毫莫耳)、DBU(90毫克, 0.6毫莫耳)與甘胺酸(60毫克, 0.8毫莫耳)之乙醇(5毫升)混合物於燒瓶中密封, 於微波反應器中, 在 $160^\circ\text{C}$ 下加熱1小時。反應混合物經1莫耳濃度鹽酸稀釋, 以乙酸乙酯萃取2次。合併之萃液經1莫耳濃度鹽酸洗滌, 乾燥及蒸發。經製備性HPLC純化(10-80%乙腈-水-0.1%TFA), 產生標題化合物(23毫克, 24%)。  $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$  ppm 4.14(d,  $J=5.81$  Hz, 2 H) 5.67(s, 2 H) 7.24(t,  $J=6.95$  Hz, 1 H) 7.29 - 7.40(m, 7 H) 7.54(d,  $J=8.59$  Hz, 2 H) 10.10(s, 1 H) 13.11(s, 1 H)。

10

15

## 實例 4



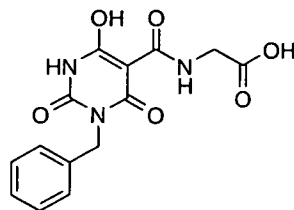
*N*-({6-羥基-2,4-二氧基-3-(苯基甲基)-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基}羰基)甘胺酸

4a) 6-羥基-2,4-二氧基-3-(苯基甲基)-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶甲酸乙酯。 添加{[(苯基甲基)胺基]羰基}丙二酸二乙酯(200毫克, 0.68毫莫耳)至含氫化鈉懸浮液(60%含於礦物油中之懸浮液, 100毫克, 2.5毫莫耳)之無水二噁烷(5毫升)中, 於氫氣下攪拌10分鐘。添加異氰酸3-三氟苯基酯(140微升, 1.02毫莫耳), 混合物於加壓燒瓶中密封, 於微波反應器中, 在100°C下加熱40分鐘。混合物溶於二氯甲烷, 以1莫耳濃度鹽酸洗滌, 與乾燥。混合物蒸發, 與乙醇共沸。殘質於乙醚中形成漿物, 產生標題化合物(110毫克, 37%)。 <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.10(t, *J*=6.95 Hz, 3 H) 3.39(q, *J*=6.99 Hz, 2 H) 4.89 - 4.94(m, 2 H) 7.18 - 7.23(m, 2 H) 7.24 - 7.31(m, 3 H) 7.44 - 7.55(m, 2 H) 7.59 - 7.69(m, 2 H)。

4b) *N*-({6-羥基-2,4-二氧基-3-(苯基甲基)-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基}羰基)甘胺酸。 取含6-羥基-

2,4-二氧基-3-(苯基甲基)-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶甲酸乙酯(110毫克, 0.25毫莫耳)、DBU(100毫克, 0.6毫莫耳)與甘胺酸(40毫克, 0.5毫莫耳)之乙醇(5毫升)混合物於燒瓶中密封, 於微波反應器中, 在160°C下加熱1小時。反應混合物經1莫耳濃度鹽酸稀釋, 以二氯甲烷萃取2次。經製備性HPLC純化(10-80%乙腈-水-0.1%TFA), 產生標題化合物(15毫克, 13%)。 <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)δ ppm 3.79(d, *J*=5.05 Hz, 2 H) 4.97(s, 2 H) 7.19 - 7.30(m, 5 H) 7.46 - 7.57(m, 2 H) 7.60 - 7.71(m, 2 H) 8.27(s, 1 H) 9.60(s, 1 H)。

### 實例 5



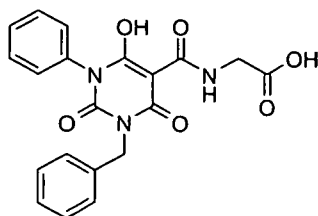
N-[[6-羥基-2,4-二氧基-3-(苯基甲基)-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基]羰基}甘胺酸

5a) 6-羥基-2,4-二氧基-3-(苯基甲基)-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶甲酸乙酯。取1-[[2,4-雙(甲基氧)苯基]甲基}-6-羥基-2,4-二氧基-3-(苯基甲基)-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶甲酸乙酯(260毫克, 0.59毫莫耳)於含硫酸(5.0毫升)與水(1.0毫升)之混合物中攪拌3小時。混合物倒至冰上, 收集固體。調整水相

至pH3，以乙酸乙酯萃取3次。萃液乾燥、蒸發，與收集之固體合併。經製備性HPLC純化(乙腈-水-0.1% TFA)，產生標題化合物(106毫克，62%)。  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz，氯仿- $d$ ) $\delta$  ppm 1.28(t,  $J=7.07$  Hz, 3 H) 4.14(q,  $J=7.16$  Hz, 2 H) 5.09(s, 1 H) 5.14(s, 1 H) 7.25 - 7.37(m, 3 H) 7.42 - 7.52(m, 2 H) 10.22(s, 1 H) 15.53(s, 1 H)。

5b) *N*-{[6-羥基-2,4-二氧基-3-(苯基甲基)-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基]羰基}甘胺酸。取含6-羥基-2,4-二氧基-3-(苯基甲基)-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶甲酸乙酯(100毫克，0.34毫莫耳)、DBU(106毫克，0.7毫莫耳)與甘胺酸(52毫克，0.7毫莫耳)之乙醇(5毫升)混合物於燒瓶中密封，於微波反應器中，在160°C下加熱1小時。反應混合物溶於乙酸乙酯，以1莫耳濃度鹽酸洗滌。經製備性HPLC純化(10-80%乙腈-水-0.1%TFA)，產生標題化合物(15毫克，14%)。  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$  ppm 4.11(s, 2 H) 4.95(s, 2 H) 7.23 - 7.35(m, 5 H) 9.84(s, 1 H) 12.09(s, 1 H)

## 20 實例 6





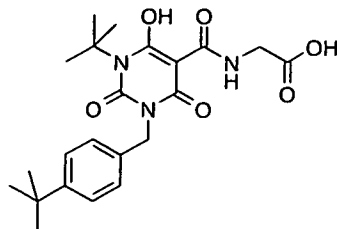
*N*-{[6-羥基-2,4-二氧基-1-苯基-3-(苯基甲基)-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基]羰基}甘胺酸

5 6a) 6-羥基-2,4-二氧基-1-苯基-3-(苯基甲基)-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶甲酸乙酯。添加{[(苯基甲基)胺基]羰基}丙二酸二乙酯(420毫克, 1.43毫莫耳)至含氫化鈉懸浮液(60%含於礦物油中之懸浮液, 220毫克, 5.5毫莫耳)之無水二噁烷(10毫升)中, 於氫氣下攪拌10分鐘。添加異氰酸苯基酯(240微升, 2.21毫莫耳), 混合物於加壓燒瓶中密封, 於微波反應器中, 在110°C下加熱1小時。混合物溶於二氯  
10 甲烷, 以1莫耳濃度鹽酸洗滌, 於矽膠上蒸發。經急驟層析法(乙酸乙酯), 產生標題化合物(300毫克, 57%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) $\delta$  ppm 1.15(t, *J*=7.07 Hz, 3 H) 3.99 - 4.07(q, *J*=7.07 Hz, 2 H) 4.94(s, 1 H) 7.08 - 7.13(m, 2 H) 7.21(ddd, *J*=8.46, 4.42, 4.29 Hz, 1 H) 7.26 - 7.33(m, 5 H) 7.37(t, *J*=7.45 Hz, 2 H)。

15 6b) *N*-{[6-羥基-2,4-二氧基-1-苯基-3-(苯基甲基)-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基]羰基}甘胺酸。取含6-羥基-2,4-二氧基-1-苯基-3-(苯基甲基)-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶甲酸乙酯(300毫克, 0.82毫莫耳)、DBU(150毫克, 1.0毫莫耳)與甘胺酸  
20 (120毫克, 1.6毫莫耳)之乙醇溶液(15毫升)於燒瓶中密封, 於微波反應器中, 在160°C下加熱1小時。反應混合物過濾, 濾液經二氯甲烷稀釋, 以1莫耳濃度鹽酸洗滌。水相經二氯甲烷萃取, 合併之萃液乾燥與蒸發, 產生標題化合物(50毫克, 15%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-

$d_6$ ) $\delta$  ppm 3.81(s, 2 H) 4.99(s, 2 H) 7.14(d,  $J=7.33$  Hz, 2 H) 7.19 - 7.23(m, 1 H) 7.25 - 7.34(m, 5 H) 7.39(t,  $J=7.45$  Hz, 2 H) 9.84(s, 1 H)。

5 實例 7



*N*-[(1-(1,1-二甲基乙基)-3-[[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]甲基]-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基)羰基]甘胺酸

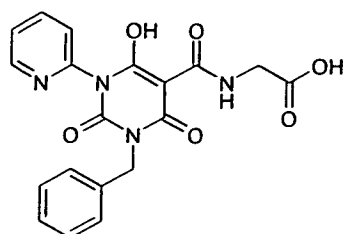
10 7a) 1-(1,1-二甲基乙基)-3-[[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]甲基]-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-嘓啶三酮。取含異氰酸第三丁酯(571 微升, 5.0毫莫耳)與4-第三丁基苄基胺(880微升, 5.0毫莫耳)之無水二氯甲烷混合物攪拌1小時。添加二氯丙二酸鹽(486微升, 5.0毫莫耳), 混合物於回流下加熱1小時。混合物經1*N*鹽酸洗滌, 於矽膠上蒸發。經急驟層析法(10-35% 乙酸乙酯-己烷), 產生標題化合物(1.3 g, 79%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*) $\delta$  ppm 1.32(s, 9 H) 1.63(s, 9 H) 3.60(s, 2 H) 4.99(s, 2 H) 7.37(d,  $J=2.78$  Hz, 4 H)。

20 7b) *N*-[(1-(1,1-二甲基乙基)-3-[[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]甲基]-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基)羰基]甘胺酸乙酯。取1-(1,1-二甲基乙基)-3-[[4-(1,1-二甲基乙基)

苯基]甲基}-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-嘓啶三酮(1.3 g, 3.93毫莫耳)與二異丙基乙基胺(1.36毫升, 7.86毫莫耳)於無水氣仿(25毫升)中共同攪拌, 經異氰酸基乙酸乙酯(335微升, 3.93毫莫耳)處理。攪拌混合物3小時, 以1莫耳濃度鹽酸洗滌2次, 乾燥與蒸發, 產生標題化合物(1.8克, 全收量)。1H NMR(400 MHz, 氣仿-*d*) $\delta$  ppm 1.32(t, *J*=7.07 Hz, 3 H) 1.71(s, 9 H) 1.73(s, 9 H) 4.28 - 4.34(m, 2 H) 5.03 - 5.07(m, 2 H) 7.33 - 7.39(m, 4 H) 10.21 - 10.30(m, 1 H)。

7c) *N*-[(1-(1,1-二甲基乙基)-3-{[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]甲基}-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基)羰基]甘胺酸。取含*N*-[(1-(1,1-二甲基乙基)-3-{[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]甲基}-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基)羰基]甘胺酸乙酯(1.8克, 3.9毫莫耳)與1莫耳濃度氫氧化鈉溶液(6.0毫升)之乙醇(5.0毫升)混合物攪拌一夜。反應尚未完成; 因此再加6莫耳濃度氫氧化鈉。2小時後, 混合物分溶於乙酸乙酯與1莫耳濃度鹽酸之間, 有機溶液經1莫耳濃度鹽酸洗滌, 乾燥及蒸發。自冷己烷中結晶得到標題化合物(700毫克, 41%)。1H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ ppm 1.25(s, 9 H) 1.65(s, 9 H) 4.11(d, *J*=5.81 Hz, 2 H) 4.93(s, 2 H) 7.20(d, *J*=8.59 Hz, 2 H) 7.34(d, *J*=8.34 Hz, 2 H) 10.06(t, *J*=5.56 Hz, 1 H) 13.06(s, 1 H)。

## 實例 8



*N*-{[6-羥基-2,4-二氧基-3-(苯基甲基)-1-(2-吡啶基)-1,2,3,4-  
 5 四氫-5-嘧啶基]羰基}甘胺酸

8a) 2-異氰酸基吡啶。取2-吡啶甲酸(1.0克，8.0毫莫耳)於甲  
 苯(25毫升)中攪拌，以二苯基磷醯基疊氮化物(2.0毫升，  
 9.3毫莫耳)於室溫與氬氣下處理。滴加三乙基胺(1.34毫  
 升，9.6毫莫耳)，攪拌30分鐘後，加熱至80°C 2小時。混  
 10 合物冷卻，收集固體，以少量乙酸乙酯與己烷洗滌，真  
 空乾燥，產生標題化合物(750毫克，78%)。 <sup>1</sup>H  
 NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.62(dd, *J*=4.93, 1.14  
 Hz, 1 H), 8.44(d, *J*=6.32 Hz, 1 H), 8.04(td, *J*=7.71, 2.02  
 Hz, 1 H), 7.91(ddd, *J*=8.84, 6.95, 1.64 Hz, 1 H), 7.55(s,  
 1 H), 7.51 - 7.55(m, 1 H), 7.17(d, *J*=8.84 Hz, 1 H),  
 15 7.00(td, *J*=6.95, 1.26 Hz, 1 H)。

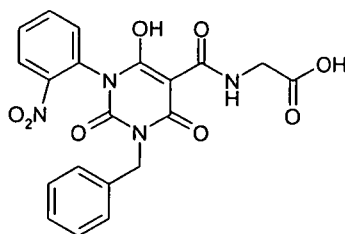
8b) 6-羥基-2,4-二氧基-3-(苯基甲基)-1-(2-吡啶基)-1,2,3,4-  
 四氫-5-嘧啶甲酸乙酯。添加2-異氰酸基吡啶(265毫克，2.2  
 毫莫耳)至含氬化鈉懸浮液(200毫克，5毫莫耳)與{[(苯基  
 20 甲基)胺基]羰基}丙二酸二乙酯(實例1a，425毫克，1.45  
 毫莫耳)之無水二噁烷(10毫升)中。混合物於微波反應器  
 中，在110°C下加熱1小時，冷卻，溶於二氯甲烷，以1

莫耳濃度鹽酸洗滌，經急驟層析法純化(乙酸乙酯 - 10% 甲醇之乙酸乙酯溶液)，產生標題化合物(90毫克，12%)。  $^1\text{H NMR}(400\text{ MHz, DMSO-}d_6)\delta$  ppm 8.93(dd,  $J=7.20, 1.39$  Hz, 1 H), 8.11 - 8.26(m, 1 H), 7.19 - 7.45(m, 7 H), 4.78 - 5.01(m, 2 H), 4.15(q,  $J=7.24$  Hz, 2 H), 1.24(t,  $J=7.07$  Hz, 3 H)。

8c) *N*-{[6-羥基-2,4-二氧基-3-(苯基甲基)-1-(2-吡啶基)-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基]羧基}甘胺酸。 取含*N*-{[6-羥基-2,4-二氧基-3-(苯基甲基)-1-(2-吡啶基)-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基]羧基}甘胺酸(90毫克，0.24毫莫耳)、甘胺酸(90毫克，1.2毫克)與DBU(150毫克，1.0毫莫耳)之乙醇(5毫升)混合物於微波反應器中，於 $170^\circ\text{C}$ 下加熱1小時。經製備性HPLC純化(乙腈- 0.1% TFA之水溶液，20-100%)，產生標題化合物(17毫克，18%)。  $^1\text{H NMR}(400\text{ MHz, DMSO-}d_6)\delta$  ppm 13.13(s, 1 H), 10.07(s, 1 H), 8.58(dd,  $J=4.93, 1.14$  Hz, 1 H), 8.01(td,  $J=7.71, 1.77$  Hz, 1 H), 7.49 - 7.58(m, 2 H), 7.26 - 7.36(m, 6 H), 5.02(s, 2 H), 4.15(d,  $J=5.81$  Hz, 2 H)。

20

## 實例 9



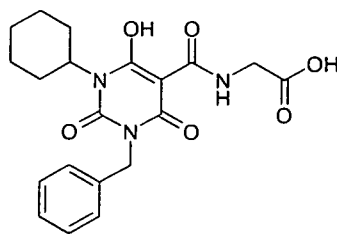
*N*-{[6-羥基-1-(2-硝基苯基)-2,4-二氧基-3-(苯基甲基)-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基]羰基}甘胺酸

9a) 6-羥基-1-(2-硝基苯基)-2,4-二氧基-3-(苯基甲基)-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶甲酸乙酯。添加{[(苯基甲基)胺基]羰基}丙二酸二乙酯(420毫克, 1.43毫莫耳)至含氫化鈉懸浮液(60%含於礦物油中之懸浮液, 220毫克, 5.5毫莫耳)之無水二噁烷溶液(10毫升)中, 於氫氣下攪拌10分鐘。添加異氰酸2-硝基苯基酯(360毫克, 2.20毫莫耳), 混合物於加壓燒瓶中密封, 於微波爐反應器中, 在110°C下加熱1小時。混合物溶於二氯甲烷, 以1莫耳濃度鹽酸洗滌, 於矽膠上蒸發。經急驟層析法(己烷至0.5%甲酸之乙酸乙酯溶液), 產生標題化合物(59毫克, 7%)。 <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)δ ppm 8.16(s, 1 H), 7.81(s, 1 H), 7.68(s, 1 H), 7.47(s, 1 H), 7.08 - 7.38(m, 5 H), 4.77 - 5.16(m, 2 H), 4.12(q, *J*=5.31 Hz, 2 H), 0.97 - 1.31(m, 3 H)。

9b) *N*-{[6-羥基-2,4-二氧基-1-苯基-3-(苯基甲基)-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基]羰基}甘胺酸。取含6-羥基-1-(2-硝基苯基)-2,4-二氧基-3-(苯基甲基)-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶甲酸乙酯(59毫克, 0.14毫莫耳)、DBU(80毫克, 0.52毫莫耳)與甘胺酸(40毫克, 0.53毫莫耳)之乙醇(3毫升)混合物於燒瓶中密封, 於微波爐反應器中, 在170°C下加熱1小時。反應混合物倒至1莫耳濃度鹽酸, 以二氯甲烷(x2)萃取, 以1莫耳濃度鹽酸洗滌。經製備性HPLC純化(10-80%乙腈-

水-0.1%TFA)，得到標題化合物(17毫克，28%)。 <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)δppm 13.14(br. s., 1 H), 10.04(br. s., 1 H), 8.25(dd, *J*=8.21, 1.14 Hz, 1 H), 7.93(dt, *J*=7.71, 1.26 Hz, 1 H), 7.71 - 7.81(m, 2 H), 5.06(s, 2 H), 4.14(d, *J*=5.56 Hz, 2 H)。

### 實例 10

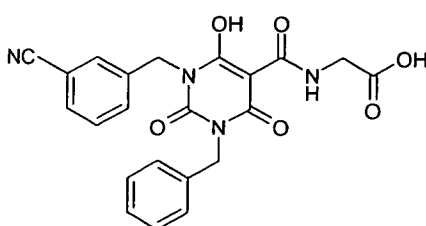


### *N*-{[1-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-3-(苯基甲基)-1,2,3,4-四氫-5-咪啉基]羰基}甘胺酸

取含氫化鈉(60%礦物油之懸浮液，46 毫克，1.15 毫莫耳)之二噁烷溶液(3 毫升)之微波反應管，以{[(苯基甲基)胺基]羰基}-丙二酸二乙酯(實例 1a，100 毫克，0.34 毫莫耳)處理，於氫氣下攪拌至停止起泡為止。添加異氰酸環己基酯(90 微升，0.7 毫莫耳)，混合物於微波反應器中，於 100°C 下加熱 30 分鐘。添加甘胺酸(48 毫克，0.65 毫莫耳)與 DBU(4 滴)，密封燒瓶，於微波反應器中，於 160°C 下加熱 1 小時。混合物倒至 1 莫耳濃度鹽酸中，以二氯甲烷(x3)萃取。合併之萃液經 1 莫耳濃度鹽酸與鹽水洗滌，乾燥與蒸發，產生粗產物。經製備性 HPLC 純化(乙腈-水 - 0.1% TFA, 20-100%)，產生標題化合物(10 毫克，7%)。 <sup>1</sup>H

NMR(400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$  ppm 10.12(t,  $J=5.18$  Hz, 1 H),  
 7.23 - 7.34(m, 6 H), 4.99(s, 2 H), 4.65(t,  $J=11.62$  Hz, 1 H),  
 4.10(d,  $J=5.81$  Hz, 2 H), 2.21 - 2.32(m, 2 H), 1.78(d,  
 $J=12.63$  Hz, 2 H), 1.62(s, 3 H), 1.22 - 1.33(m, 3 H), 1.06 -  
 1.17(m, 1 H)。

## 實例 11



*N*-{[1-[(3-氰基苯基)甲基]-6-羥基-2,4-二氧基-3-(苯基甲基)-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基]羰基}甘胺酸

11a) *N*-{[6-羥基-2,4-二氧基-3-(苯基甲基)-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基]羰基}甘胺酸乙酯。滴加異氰酸基乙酸乙酯(2.24 毫升, 20 毫莫耳)至含 1-(苯基甲基)-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-嘓啶三酮(4.4 克, 20 毫莫耳)與乙基二異丙基胺(6.9 毫升, 40 毫莫耳)之二氯甲烷(120 毫升)溶液中, 於氫氣下攪拌一夜。混合物經 1 莫耳濃度鹽酸、水與鹽水洗滌, 乾燥與蒸發。固體於乙醚中形成漿物, 收集, 以乙醚與己烷洗滌, 乾燥, 產生標題化合物(5.1 克, 73 %)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$  ppm 12.13(br. s., 1 H), 9.84(br. s., 1 H), 7.13 - 7.48(m, 5 H), 4.95(s, 2 H), 4.17(d, 2 H), 4.15(q, 2 H), 1.21(t,  $J=7.20$  Hz, 3 H)。

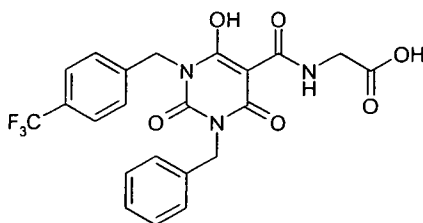


11b) *N*-{[1-[(3-氰基苯基)甲基]-6-羥基-2,4-二氧基-3-(苯基甲基)-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基]羰基}甘胺酸乙酯。 取含  
5 *N*-{[6-羥基-2,4-二氧基-3-(苯基甲基)-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基]羰基}甘胺酸乙酯(350毫克, 1.0毫莫耳)、3-氰基  
苄基溴(250毫克, 1.22毫莫耳)與碳酸鈉(300毫克, 2.9  
毫莫耳)之二甲基甲醯胺(5.0毫升)混合物於氫氣與100°C  
下攪拌2小時。混合物冷卻, 倒至1莫耳濃度鹽酸中, 以  
乙酸乙酯萃取(x2)。合併之萃液經水與鹽水洗滌。經製  
備性HPLC純化(乙腈-水-0.1% TFA, 20-100%), 產生  
10 標題化合物(300毫克, 65%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)δppm 10.12(t, *J*=5.81 Hz, 1 H), 7.79(s, 1 H),  
7.71 - 7.76(m, 1 H), 7.66(d, *J*=8.34 Hz, 1 H), 7.54(t,  
*J*=7.83 Hz, 1 H), 7.32(d, *J*=4.29 Hz, 4 H), 7.23 -  
7.29(m, 1 H), 5.07(s, 2 H), 5.03(s, 2 H), 4.22(d, *J*=6.06  
15 Hz, 2 H), 4.15(q, *J*=7.07 Hz, 2 H), 1.21(t, *J*=7.20 Hz, 3  
H)。

11c) *N*-{[1-[(3-氰基苯基)甲基]-6-羥基-2,4-二氧基-3-(苯基甲基)-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基]羰基}甘胺酸。 取*N*-{[1-  
20 [(3-氰基苯基)甲基]-6-羥基-2,4-二氧基-3-(苯基甲基)-  
1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基]羰基}甘胺酸乙酯(280毫克, 0.6  
毫莫耳)溶於甲醇(5毫升), 以1莫耳濃度氫氧化鈉溶液(4  
毫升)處理, 攪拌3小時。混合物酸化, 以乙酸乙酯萃取  
2次。經製備性HPLC純化(乙腈-水-0.1% TFA, 20-

100%)，自乙醇-水中結晶，產生標題化合物(50毫克，20%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) $\delta$  ppm 13.11(s, 1 H), 10.11(s, 1 H), 7.79(s, 1 H), 7.74(d, *J*=7.58 Hz, 1 H), 7.66(d, *J*=8.34 Hz, 1 H), 7.55(t, *J*=7.71 Hz, 1 H), 7.29 - 7.35(m, 4 H), 7.23 - 7.29(m, 1 H), 5.07(s, 2 H), 5.03(s, 2 H), 4.14(d, *J*=5.81 Hz, 2 H)。

### 實例 12



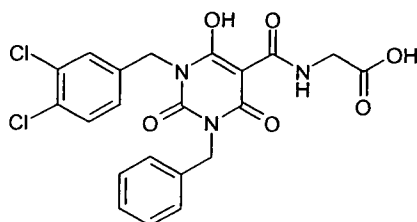
*N*-[(6-羥基-2,4-二氧基-3-(苯基甲基)-1-{[4-(三氟甲基)苯基]甲基}-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基)羰基]甘胺酸

取含 *N*-{[6-羥基-2,4-二氧基-3-(苯基甲基)-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基]羰基}甘胺酸乙酯(實例 11a, 356 毫克, 1.03 毫莫耳)、4-三氟甲基苄基溴(175 微升, 1.13 毫莫耳)與碳酸鈉(330 毫克, 3.1 毫莫耳)之二甲基甲醯胺(6.0 毫升)混合物於氫氣與 100°C 下攪拌加熱 2.5 小時。混合物冷卻, 倒至 1 莫耳濃度鹽酸中, 以乙酸乙酯(x2)萃取。酯產物於含乙醇(3 毫升)與 1 莫耳濃度氫氧化鈉溶液(3 毫升)之混合物中攪拌水解 3 小時。混合物酸化, 以乙酸乙酯萃取。經製備性 HPLC 純化(乙腈-水 - 0.1% TFA, 20-100%), 自乙醇-水中結晶, 產生標題化合物(150 毫克, 30%)。 <sup>1</sup>H NMR(400 MHz,

DMSO- $d_6$ ) $\delta$  ppm 13.12(s, 1 H), 10.12(t,  $J=5.56$  Hz, 1 H), 7.69(d,  $J=8.08$  Hz, 2 H), 7.53(d,  $J=8.08$  Hz, 2 H), 7.24 - 7.35(m, 5 H), 5.11(s, 2 H), 5.03(s, 2 H), 4.14(d,  $J=5.81$  Hz, 2 H)。

5

## 實例 13



*N*-{[1-[(3,4-二氯苄基)甲基]-6-羥基-2,4-二氧基-3-(苄基甲  
基)-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基]羰基}甘胺酸

10

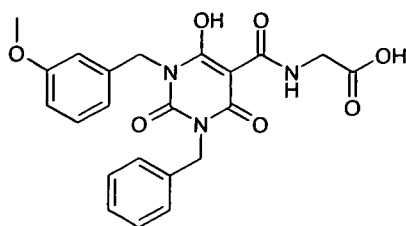
取含 *N*-{[6-羥基-2,4-二氧基-3-(苄基甲基)-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基]羰基}甘胺酸乙酯(實例 11a, 357 毫克, 1.03 毫莫耳)、3,4-二氯苄基溴(193 微升, 1.13 毫莫耳)與碳酸鈉(330 毫克, 3.1 毫莫耳)之二甲基甲醯胺(6.0 毫升)混合物於氫氣與 100°C 下加熱 2.5 小時。混合物冷卻, 倒至 1 莫耳濃度鹽酸中, 以乙酸乙酯萃取(x2)。酯產物於含乙醇(3 毫升)與 1 莫耳濃度氫氧化鈉溶液(3 毫升)之混合物中攪拌水解 3 小時。混合物酸化, 以乙酸乙酯萃取。經製備性 HPLC 純化(乙腈-水 - 0.1% TFA, 20-100%), 自乙醇-水中結晶, 產生標題化合物(50 毫克, 10%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$  ppm 13.13(s, 1 H), 10.11(t,  $J=5.68$  Hz, 1 H), 7.59(dd,  $J=5.18, 3.16$  Hz, 2 H), 7.24 - 7.34(m, 6 H), 5.01(s, 2 H),

15

20

5.02(s, 2 H), 4.14(d,  $J=5.81$  Hz, 2 H)。

#### 實例 14



5

#### *N*-[[6-羥基-1-[[3-(甲氧基)苄基]甲基]-2,4-二氧基-3-(苄基甲基)-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基]羰基}甘胺酸

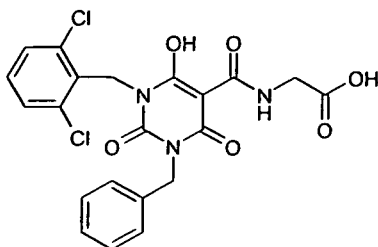
10

取含 *N*-[[6-羥基-2,4-二氧基-3-(苄基甲基)-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基]羰基}甘胺酸乙酯(實例 11a, 369 毫克, 1.06 毫莫耳)、3-甲氧基苄基溴(163 微升, 1.17 毫莫耳)與碳酸鈉(330 毫克, 3.1 毫莫耳)之二甲基甲醯胺(6.0 毫升)混合物於 100°C 下攪拌 2.5 小時。混合物冷卻, 倒至 1 莫耳濃度鹽酸中, 以乙酸乙酯(x2)萃取。酯產物於含乙醇(3 毫升)與 1 莫耳濃度氫氧化鈉溶液(3 毫升)之混合物中攪拌水解 3 小時。混合物酸化, 以乙酸乙酯萃取。經製備性 HPLC 純化(乙腈-水 - 0.1% TFA, 20-100%), 自乙醇-水中結晶, 產生標題化合物(50 毫克, 11%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) $\delta$  ppm 13.10(br. s., 1 H), 10.12(t, 1 H), 7.14 - 7.47(m, 6 H), 6.69 - 6.97(m, 3 H), 5.00(s, 2 H), 5.03(s, 2 H), 4.13(d,  $J=5.56$  Hz, 2 H), 3.71(s, 3 H)。

15

20

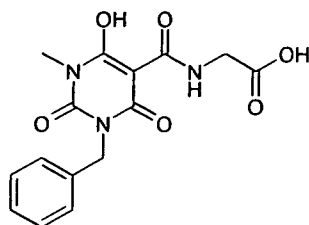
## 實例 15



5 *N*-[[1-[(2,6-二氯苄基)甲基]-6-羥基-2,4-二氧基-3-(苄基甲  
基)-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基]羰基}甘胺酸

● 取含 *N*-[[6-羥基-2,4-二氧基-3-(苄基甲基)-1,2,3,4-四氫-  
5-嘓啶基]羰基}甘胺酸乙酯(實例 11a, 388 毫克, 1.12 毫莫  
耳)、2,6-二氯苄基溴(295 微升, 1.23 毫莫耳)與碳酸鈉(330  
毫克, 3.1 毫莫耳)之二甲基甲醯胺(6.0 毫升)混合物於氫氣與  
10 100°C 下攪拌 2.5 小時。混合物冷卻, 倒至 1 莫耳濃度鹽  
酸, 以乙酸乙酯(x2)萃取。酯產物於含乙醇(3 毫升)與 1 莫耳  
濃度氫氧化鈉溶液(3 毫升)之混合物中攪拌水解 3 小時。混  
合物酸化, 以乙酸乙酯萃取。經製備性 HPLC 純化(乙腈-  
● 水 - 0.1% TFA, 20-100%), 自乙醇-水中結晶, 產生標題  
15 化合物(60 毫克, 11%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  
δppm 13.12(br. s., 1 H), 10.02(br. s., 1 H), 7.42(d, 2 H),  
7.22 - 7.35(m, 6 H), 5.30(s, 2 H), 5.01(s, 2 H), 4.12(d,  
*J*=5.81 Hz, 2 H)。

## 實例 16

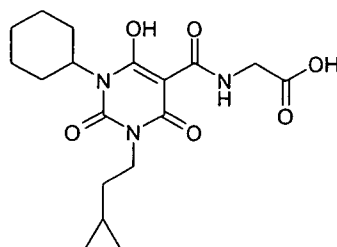


5 *N*-{[6-羥基-1-甲基-2,4-二氧基-3-(苯基甲基)-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基]羰基}甘胺酸

● 取含 *N*-{[6-羥基-2,4-二氧基-3-(苯基甲基)-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基]羰基}甘胺酸乙酯(295 毫克, 0.85 毫莫耳)、甲基碘(62 微升, 1.0 毫莫耳)與碳酸鈉(320 毫克, 3.0 毫莫耳)之二甲基甲醯胺(5.0 毫升)混合物於氫氣與 100°C 下攪拌 2.5 小時。混合物冷卻, 倒至 1 莫耳濃度鹽酸中, 以乙酸乙酯(x2)萃取。酯產物於含乙醇(5 毫升)與 1 莫耳濃度氫氧化鈉溶液(4 毫升)之混合物中攪拌水解 4 小時。混合物酸化, 以乙酸乙酯萃取。經製備性 HPLC 純化(乙腈-水 - 0.1% TFA, 20-100%), 自醚-己烷中結晶, 產生標題化合物(80 毫克, 28%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δppm 13.11(br. s., 1 H), 10.09(br. s., 1 H), 7.28 - 7.36(m, 4 H), 7.19 - 7.29(m, 1 H), 5.01(s, 2 H), 4.14(d, *J*=5.81 Hz, 2 H), 3.21(s, 3 H)。

● 15

## 實例 17



20

*N*-{[1-環己基-3-(2-環丙基乙基)-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基]羰基}甘胺酸

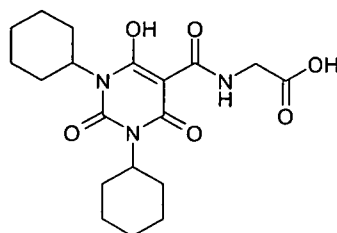
17a) *N*-環己基-*N'*-(2-環丙基乙基)脲。於氫氣與室溫下添加異氰酸環己基酯(564微升，4.7毫莫耳)至氫氣與室溫下含環丙基乙基胺鹽酸鹽(537毫克，4.4毫莫耳)與三乙基胺(615微升，4.4毫莫耳)之氯仿(10毫升)溶液中。攪拌混合物1小時，以1莫耳濃度鹽酸洗滌，乾燥與蒸發。與己烷磨製，產生固體(550毫克，59%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz，氯仿-*d*) $\delta$  ppm 4.55(br. s., 1 H), 3.47 - 3.59(m, 1 H), 3.27(t,  $J=6.95$  Hz, 2 H), 1.95(dd,  $J=12.63, 3.54$  Hz, 2 H), 1.67 - 1.79(m, 2 H), 1.58 - 1.67(m, 1 H), 1.43(q,  $J=6.99$  Hz, 2 H), 1.30 - 1.40(m, 2 H), 1.07 - 1.24(m, 3 H), 0.63 - 0.77(m, 1 H), 0.44 - 0.51(m, 2 H), 0.05 - 0.12(m, 2 H)。

17b) 1-環己基-3-(2-環丙基乙基)-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-嘧啶三酮。滴加丙二醯二氯(250微升，2.57毫莫耳)至於氫氣下，含*N*-環己基-*N'*-(2-環丙基乙基)脲(500毫克，2.38毫莫耳)之二氯甲烷溶液中。攪拌混合物一夜後，於回流下加熱2小時。經急驟層析法(己烷至20%乙酸乙酯 - 己烷)，產生標題化合物(230毫克，35%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz，氯仿-*d*) $\delta$ ppm 4.57 - 4.71(m, 1 H), 3.94 - 4.04(m, 2 H), 3.60 - 3.68(m, 2 H), 2.20 - 2.36(m, 2 H), 1.86(d,  $J=13.39$  Hz, 2 H), 1.60 - 1.73(m, 3 H), 1.45 - 1.60(m, 2 H), 1.29 - 1.44(m, 2 H), 1.15 - 1.29(m,

1 H), 0.62 - 0.77(m, 1 H), 0.40 - 0.51(m, 2 H), -0.00 - 0.12(m, 2 H)。

17c) N- {[1-環己基-3-(2-環丙基乙基)-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基]羰基}甘胺酸。取含1-環己基-3-(2-環丙基乙基)-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-嘓啶三酮(225毫克, 0.8毫莫耳)與二異丙基乙基胺(280微升, 1.6毫莫耳)之氯仿(10毫升)溶液經 2-異氰酸基乙酸乙酯(91微升, 0.81毫莫耳)處理, 並攪拌1小時。混合物經鹽酸(x2)洗滌與蒸發。殘質溶於乙醇(3毫升), 以1莫耳濃度氫氧化鈉溶液處理, 攪拌3小時。混合物分溶於乙酸乙酯與1莫耳濃度鹽酸之間, 分層, 有機溶液經鹽水洗滌, 乾燥與蒸發。固體殘質自乙醚-己烷中再沉澱, 產生標題化合物(190毫克, 63%)。 <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) $\delta$  ppm 13.07(br. s, 1 H), 10.14(t, *J*=5.81 Hz, 1 H), 4.64(s, 1 H), 4.12(d, *J*=5.81 Hz, 2 H), 3.87 - 3.92(m, 2 H), 2.22 - 2.34(m, 2 H), 1.79(d, *J*=13.14 Hz, 2 H), 1.61(t, *J*=12.13 Hz, 3 H), 1.45(q, *J*=7.16 Hz, 2 H), 1.23 - 1.33(m, 2 H), 1.08 - 1.18(m, 1 H), 0.62 - 0.70(m, 1 H), 0.35 - 0.40(m, 2 H), -0.04 - 0.00(m, 2 H)。

### 實例 18





*N*-[(1,3-二環己基-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基)羰基]甘胺酸

方法 1

5 18.1a) 1,3-二環己基-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-嘓啶三酮。取二環己基脲(3.0克, 13.39毫莫耳)於氯仿(80毫升)中攪拌, 以丙二醯二氯(1.3毫升, 13.39毫莫耳)之氯仿(20毫升)溶液處理, 於氫氣下滴加。混合物於50°C下加熱4小時, 以1莫耳濃度鹽酸洗滌, 於矽膠上蒸發。經急驟層析法(10-30%乙酸乙酯之己烷溶液), 產生標題化合物(2.13克, 55%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) $\delta$  ppm 4.46(tt, *J*=12.13, 3.54 Hz, 2 H), 3.69(s, 2 H), 2.15(qd, *J*=12.46, 3.28 Hz, 4 H), 1.77(d, *J*=13.14 Hz, 4 H), 1.59(t, *J*=12.76 Hz, 6 H), 1.26(q, *J*=12.97 Hz, 4 H), 1.04 - 1.16(m, 2 H)。

10 18.1b) *N*-[(1,3-二環己基-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基)羰基]甘胺酸。添加異氰酸基乙酸乙酯(802微升, 7.15毫莫耳)至含1,3-二環己基-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-嘓啶三酮(2.1克, 7.15毫莫耳)與二異丙基乙基胺(2.47毫升, 14.3毫莫耳)之二氯甲烷(100毫升)溶液中, 攪拌一夜。反應混合物經1莫耳濃度鹽酸(x2)洗滌與蒸發。殘質溶於乙醇(10毫升), 以1.0莫耳濃度氫氧化鈉(5毫升)處理。攪拌混合物72小時, 酸化, 以乙酸乙酯萃取。仍有一些酯殘留, 因此蒸發溶液, 殘質加溫溶

於 1 莫耳濃度氫氧化鈉溶液，攪拌 2 小時。混合物經 1M HCl 酸化，以乙酸乙酯萃取(x2)。合併之萃液經 1 莫耳濃度鹽酸洗滌，乾燥，與蒸發成固體，於乙醚與己烷混合物中形成漿物，收集，以一些溶劑混合物洗滌與乾燥，產生標題化合物(1.86 克，66%)。1H NMR(400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 13.07(br. s., 1 H), 10.19(t,  $J=5.31$  Hz, 1 H), 4.63(t,  $J=10.99$  Hz, 2 H), 4.12(d,  $J=5.56$  Hz, 2 H), 2.27(q,  $J=11.71$  Hz, 4 H), 1.79(d,  $J=12.88$  Hz, 4 H), 1.50 - 1.69(m, 6 H), 1.28(q,  $J=12.97$  Hz, 4 H), 1.12(q,  $J=12.72$  Hz, 2 H)。

## 方法 2

18.2a) 1,3-二環己基-2,4,6(1H,3H,5H)-嘓啶三酮。以約 30 分鐘時間，滴加含 N,N-二環己基碳化二亞胺(254 克；1.23 莫耳)之無水 THF(700 毫升)溶液至冷(0°C)的丙二酸(64.1 克；0.616 莫耳)之無水 THF(300 毫升)溶液中。攪拌混合物，並使之以 2 小時時間回升室溫。(1 小時後，混合物轉呈含沉澱之極濃稠物，因此再加無水 THF(500 毫升)，以加速攪拌)。混合物過濾，濾液蒸發，產生黃色固體，其立即於乙醇(1 升)形成漿物，並加熱至回流溫度。使混合物冷卻至室溫後，過濾，固體經冷乙醇(250 毫升)洗滌，產生標題化合物(129.4 克；72%)之無色固體。1H NMR(400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm 1.03 - 1.18(m, 2 H) 1.18 -

1.34(m, 4 H) 1.59(t,  $J=13.14$  Hz, 6 H) 1.76(d,  $J=12.88$  Hz, 4 H) 2.04 - 2.24(m, 4 H) 3.69(s, 2 H) 4.35 - 4.54(m, 2 H)。

18.2b) *N*-[(1,3-二環己基-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-

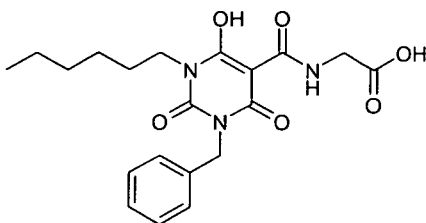
5 嘧啶基)羰基]甘胺酸乙酯。攪拌含 1,3-二環己基-  
2,4,6(1H,3H,5H)-嘧啶三酮(120.0 克；0.41 莫耳)與二  
異丙基乙基胺(105.8 克；0.82 莫耳)之二氯甲烷(1 升)  
溶液，滴加異氰酸基乙酸乙酯(53.0 克；0.41 莫耳)之  
二氯甲烷(500 毫升)溶液，於室溫下攪拌混合物一  
10 夜。在混合物滴加 6M 鹽酸水溶液(500 毫升)處理，取  
分離之有機層乾燥與蒸發。所得固體於己烷(500 毫升)  
中形成漿物，加熱至回流溫度。使混合物冷卻與過  
濾，產生 *N*-[(1,3-二環己基-6-羥基-2,4-二氧基-  
1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基)羰基]甘胺酸乙酯(159.1 克；  
15 92%)之霜狀粉末。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*)  $\delta$ ppm  
1.24(s, 2 H) 1.37(s, 7 H) 1.52 - 1.76(m, 6 H) 1.78 -  
1.94(m, 4 H) 2.25 - 2.48(m, 4 H) 4.17(d,  $J=5.81$  Hz,  
2 H) 4.28(q,  $J=7.24$  Hz, 2 H) 4.74(s, 2 H) 10.37(t,  
20  $J=4.67$  Hz, 1 H)。

18.2c) *N*-[(1,3-二環己基-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-

嘧啶基)羰基]甘胺酸。取含 *N*-[(1,3-二環己基-6-羥基-  
2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基)羰基]甘胺酸乙酯  
(159.0 克；0.377 莫耳)之乙醇(1.5 升)攪拌懸浮液，滴  
加 6M 氫氧化鈉水溶液(250 毫升)處理，於室溫下攪拌

3 小時。然後滴加 6M 鹽酸水溶液(300 毫升)酸化溶液，加水(1 升)稀釋，然後過濾。粗產物固體於水(2 升)中激烈攪拌後，於 35 °C 下加熱 1 小時，過濾與乾燥。固體產物(約 138 克)，自冰醋酸(1.5 升)中結晶(趁熱過濾，以排除少量不可溶物)。收集冷卻時形成之結晶固體，以冷的冰醋酸(3 x 100 毫升)洗滌，產生 N-[(1,3-二環己基-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基)羰基]甘胺酸(116.2 克；78%)之無色固體。1H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)δ ppm 1.11(d, *J*=12.88 Hz, 2 H) 1.27(q, *J*=12.80 Hz, 4 H) 1.62(s, 6 H) 1.70 - 1.90(m, *J*=12.88 Hz, 4 H) 2.11 - 2.44(m, 4 H) 4.11(d, *J*=5.81 Hz, 2 H) 4.45 - 4.77(m, 2 H) 10.19(t, *J*=5.81 Hz, 1 H) 13.08(s, 1 H)。

### 實例 19



N-[[1-己基-6-羥基-2,4-二氧基-3-(苯基甲基)-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基]羰基}甘胺酸

19a) N-己基-N'-(苯基甲基)脲。添加異氰酸正己酯(620 微升，4.24 毫莫耳)至含苄基胺鹽酸鹽(610 毫克，4.24 毫莫耳)與二異丙基乙基胺(735 微升，4.24 毫莫耳)之氯仿(10

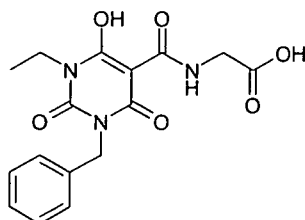
毫升)溶液中。攪拌混合物1小時，以1莫耳濃度鹽酸(x2)洗滌，乾燥與蒸發，產生標題化合物(993毫克，91%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz，氯仿-*d*) $\delta$  ppm 7.18 - 7.45(m, 5 H), 4.37(s, 2 H), 3.15(t,  $J=7.20$  Hz, 2 H), 1.42 - 1.53(m, 2 H), 1.23 - 1.36(m, 6 H), 0.84 - 0.94(m, 3 H)。

5  
10  
15  
19b) 1-己基-3-(苯基甲基)-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-嘓啶三酮。添加丙二醯二氯(411微升，4.2毫莫耳)至含*N*-己基-*N'*-(苯基甲基)脲(900毫克，3.8毫莫耳)之二氯甲烷(25毫升)溶液中，混合物於回流下加熱3小時。混合物經1莫耳濃度鹽酸洗滌，與蒸發。經急驟層析法(10-15%乙酸乙酯之己烷溶液)，產生標題化合物(480毫克，42%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz，氯仿-*d*) $\delta$  ppm 7.46(dd,  $J=7.83, 1.52$  Hz, 2 H), 7.28 - 7.41(m, 3 H), 5.07(s, 2 H), 3.82 - 3.91(m, 2 H), 3.70(s, 2 H), 1.52 - 1.66(m, 2 H), 1.19 - 1.38(m, 6 H), 0.79 - 0.97(m, 3 H)。

20  
19c) *N*-{[1-己基-6-羥基-2,4-二氧基-3-(苯基甲基)-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基]羰基}甘胺酸。取含1-己基-3-(苯基甲基)-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-嘓啶三酮(470毫克，1.55毫莫耳)、二異丙基乙基胺(280微升，1.6毫莫耳)與2-異氰酸基乙酸乙酯(132微升，1.55毫莫耳)於氯仿(10毫升)中攪拌3小時。混合物經鹽酸(x2)洗滌，與蒸發。殘質溶於乙醇(15毫升)，以1莫耳濃度氫氧化鈉溶液處理，攪拌4小時。混合物分溶於乙酸乙酯與1莫耳濃度鹽酸之間。水

相經乙酸乙酯萃取，合併之萃液經1莫耳濃度鹽酸與鹽水洗滌，乾燥與蒸發。自乙醚-己烷中結晶得到固體後，自甲苯-己烷中再結晶，產生標題化合物(280毫克，46%)。  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$  ppm 13.11(s, 1 H), 10.10(s, 1 H), 7.24 - 7.34(m, 5 H), 5.01(s, 2 H), 4.13(d,  $J=5.81$  Hz, 2 H), 3.77 - 3.86(m, 2 H), 1.54(d,  $J=6.82$  Hz, 2 H), 1.26(s, 6 H), 0.81 - 0.89(m, 3 H)。

10 實例20



*N*-{[1-乙基-6-羥基-2,4-二氧基-3-(苯基甲基)-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基]羰基}甘胺酸

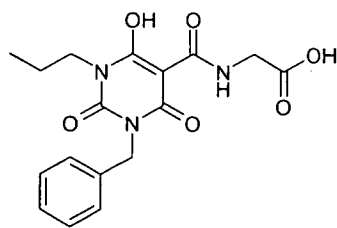
15 20a) 1-乙基-3-(苯基甲基)-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-嘓啶三酮。添加丙二醯二氯(411微升，4.2毫莫耳)至含*N*-乙基-*N'*-(苯基甲基)脲(685毫克，3.84毫莫耳)之二氯甲烷(25毫升)溶液中，混合物於回流下加熱1小時。混合物經1莫耳濃度鹽酸洗滌，與蒸發。經急驟層析法(10-30%乙酸乙酯之己烷溶液)，產生標題化合物(390毫克，42%)。  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz, 氯仿-*d*) $\delta$  ppm 7.41 - 7.49(m, 2 H), 7.25 - 7.34(m, 3 H), 5.03(s, 2 H), 3.92(q,  $J=7.07$  Hz, 2

20

H), 3.64(s, 2 H), 1.20(t,  $J=7.07$  Hz, 3 H)。

20b) *N*-{[1-乙基-6-羥基-2,4-二氧基-3-(苯基甲基)-1,2,3,4-四  
氫-5-嘓啶基]羰基}甘胺酸。取含1-乙基-3-(苯基甲基)-  
 2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-嘓啶三酮(390毫克, 1.58毫莫耳)與二  
 異丙基乙基胺(546微升, 3.16毫莫耳)之氯仿(10毫升)溶  
 液經異氰酸基乙酸乙酯(135微升, 1.58毫莫耳)處理, 於  
 氫氣下攪拌2小時。混合物經1莫耳濃度鹽酸(x2)洗滌,  
 乾燥與蒸發。殘質溶於乙醇(10毫升), 以1莫耳濃度氫氧  
 化鈉溶液(5毫升)處理, 並攪拌一夜。混合物酸化, 以乙  
 酸乙酯萃取, 有機溶液經乾燥與蒸發。自甲醇-水中結  
 晶, 產生標題化合物(350毫克, 64%)。  $^1\text{H NMR}$ (400  
 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$  ppm 13.12(br. s, 1 H), 10.10(s, 1 H),  
 7.24 - 7.35(m, 5 H), 5.01(s, 2 H), 4.14(d,  $J=5.56$  Hz, 2  
 H), 3.87(q,  $J=6.99$  Hz, 2 H), 1.14(t,  $J=6.95$  Hz, 3 H)。

### 實例21



*N*-{[6-羥基-2,4-二氧基-3-(苯基甲基)-1-丙基-1,2,3,4-四氫-5-  
嘓啶基]羰基}甘胺酸

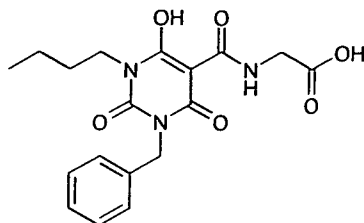
21a) 1-(苯基甲基)-3-丙基-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-嘓啶三酮。添加

丙二醯二氯(427微升, 4.4毫莫耳)至含*N*-(苯基甲基)-*N'*-丙基脲(778毫克, 4.04毫莫耳)之二氯甲烷(25毫升)溶液中, 混合物於回流下加熱1小時。混合物經1莫耳濃度鹽酸洗滌與蒸發。經急驟層析法(10-20%乙酸乙酯之己烷溶液), 產生標題化合物(730毫克, 70%)。 <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*) $\delta$  ppm 7.46(dd,  $J=8.08, 1.52$  Hz, 2 H), 7.29 - 7.38(m, 3 H), 5.07(s, 2 H), 3.79 - 3.87(m, 2 H), 3.69(s, 2 H), 1.57 - 1.69(m, 2 H), 0.94(t,  $J=7.45$  Hz, 3 H)。

21b) *N*-{[6-羥基-2,4-二氧基-3-(苯基甲基)-1-丙基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基]羰基}甘胺酸。 取含1-(苯基甲基)-3-丙基-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-嘓啶三酮(730毫克, 2.8毫莫耳)與二異丙基乙基胺(970微升, 5.6毫莫耳)之氯仿(12毫升)溶液經異氰酸基乙酸乙酯(239微升, 2.8毫莫耳)處理, 於氫氣下攪拌2小時。混合物經1莫耳濃度鹽酸(x2)洗滌, 乾燥與蒸發。殘質溶於乙醇(10毫升), 以1莫耳濃度氫氧化鈉溶液(5毫升)處理, 與攪拌一夜。混合物酸化, 以乙酸乙酯萃取, 有機溶液經乾燥與蒸發。自乙醇-水中結晶, 產生標題化合物(800毫克, 71%)。 <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) $\delta$ ppm 13.11(s, 1 H), 10.11(s, 1 H), 7.24 - 7.34(m, 5 H), 5.01(s, 2 H), 4.13(d,  $J=5.81$  Hz, 2 H), 3.75 - 3.84(m, 2 H), 1.52 - 1.63(m, 2 H), 0.86(t,  $J=7.45$  Hz, 3 H)。



## 實例22



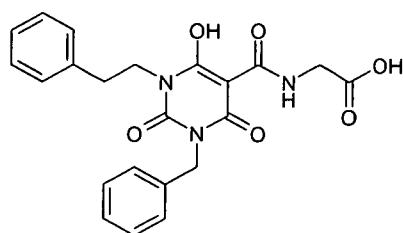
*N*-{[1-丁基-6-羥基-2,4-二氧基-3-(苯基甲基)-1,2,3,4-四氫-5-咪啉基]羰基}甘胺酸

22a) 1-丁基-3-(苯基甲基)-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-咪啉三酮。添加丙二醯二氯(497微升, 5.1毫莫耳)至含正丁基-*N'*-(苯基甲基)脲(959毫克, 4.65毫莫耳)之二氯甲烷(25毫升)溶液中, 混合物於回流下加熱1小時。混合物經1莫耳濃度鹽酸洗滌與蒸發。經急驟層析法(0-15%乙酸乙酯之己烷溶液), 產生標題化合物(676毫克, 53%)。 <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)δppm 7.29 - 7.35(m, 4 H), 7.20 - 7.28(m, 1 H), 4.92(s, 2 H), 3.82(s, 2 H), 3.71(t, 2 H), 1.48(tt, 2 H), 1.28(tq, *J*=7.49, 7.33 Hz, 2 H), 0.88(t, *J*=7.33 Hz, 3 H)。

22b) *N*-{[6-羥基-2,4-二氧基-3-(苯基甲基)-1-丙基-1,2,3,4-四氫-5-咪啉基]羰基}甘胺酸。取含1-丁基-3-(苯基甲基)-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-咪啉三酮(676毫克, 2.46毫莫耳)與二異丙基乙基胺(826微升, 4.93毫莫耳)之氯仿(12毫升)溶液經異氰酸基乙酸乙酯(211微升, 2.46毫莫耳)處理, 於氫氣下攪拌3小時。混合物經1莫耳濃度鹽酸(x2)洗滌, 乾燥與蒸發。殘質溶於乙醇(10毫升), 以1莫耳濃度氫氣

化鈉溶液(7毫升)處理，與攪拌一夜。混合物酸化，以乙酸乙酯萃取，有機溶液經乾燥與蒸發。自乙醇-水中結晶，產生標題化合物(580毫克，63%)。  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ ppm 13.10(s, 1 H), 10.11(s, 1 H), 7.24 - 7.35(m, 5 H), 5.01(s, 2 H), 4.13(d,  $J=5.81$  Hz, 2 H), 3.79 - 3.87(m, 2 H), 1.54(dq,  $J=7.58, 7.41$  Hz, 2 H), 1.29(dq,  $J=14.97, 7.39$  Hz, 2 H), 0.89(t,  $J=7.45$  Hz, 3 H)。

10 實例23



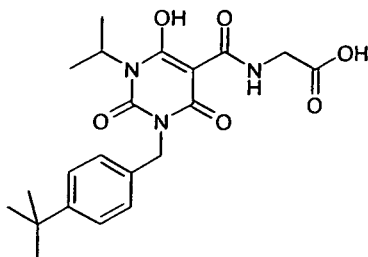
*N*-{[6-羥基-2,4-二氧基-1-(2-苯基乙基)-3-(苯基甲基)-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基]羰基}甘胺酸

15 23a) *N*-(2-苯基乙基)-*N'*-(苯基甲基)脲。添加異氰酸苯乙基酯(612微升，4.42毫莫耳)至氫氣下含苄基胺鹽酸鹽(635毫克，4.42毫莫耳)與二異丙基胺(766微升，4.42毫莫耳)之氯仿攪拌溶液中，並攪拌1小時。混合物經1莫耳濃度鹽酸(x2)洗滌，乾燥與蒸發，產生標題化合物(1.0克，89%)。  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz, 氯仿- $d$ )  $\delta$  ppm 7.20 - 7.41(m, 8 H), 7.18(d,  $J=6.82$  Hz, 2 H), 4.34(s, 1 H), 3.47(t,  $J=6.82$  Hz, 2 H), 2.82(t,  $J=6.95$  Hz, 2 H)。

20

- 23b) 1-(2-苯基乙基)-3-(苯基甲基)-2,4,6(1H,3H,5H)-嘓啉三  
酮。添加丙二醯二氯(546微升, 5.6毫莫耳)至含*N*-(2-苯  
基乙基)-*N'*-(苯基甲基)脲(1.0克, 3.93毫莫耳)之二氯甲  
5 烷(25毫升)溶液中, 混合物於回流下加熱1小時。混合物  
經1莫耳濃度鹽酸洗滌與蒸發。經急驟層析法(10-25%乙  
酸乙酯之己烷溶液), 產生標題化合物(930毫克,  
73%)。 <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, 氣仿-*d*) δ ppm 7.43(dd,  
*J*=7.96, 1.64 Hz, 2 H), 7.14 - 7.40(m, 8 H), 5.06(s, 2 H),  
4.08 - 4.17(m, 2 H), 3.64(s, 2 H), 2.87 - 2.97(m, 2 H)。
- 10 23c) *N*-{[6-羥基-2,4-二氧基-1-(2-苯基乙基)-3-(苯基甲基)-  
1,2,3,4-四氫-5-嘓啉基]羰基}甘胺酸。取含1-(2-苯基乙  
基)-3-(苯基甲基)-2,4,6(1H,3H,5H)-嘓啉三酮(930毫  
克, 2.89毫莫耳)與二異丙基乙基胺(1.0毫升, 5.78毫莫  
耳)之氣仿(15毫升)溶液經異氰酸基乙酸乙酯(250微升,  
15 2.89毫莫耳)處理, 於氫氣下攪拌3小時。混合物經1莫耳  
濃度鹽酸(x2)洗滌, 乾燥與蒸發。殘質溶於乙醇(10毫  
升), 以1莫耳濃度氫氧化鈉溶液(10毫升)處理, 與攪拌  
一夜。混合物酸化, 以乙酸乙酯萃取, 有機溶液經乾燥  
與蒸發成固體。固體於乙醚中形成漿物, 收集, 以乙醚  
20 與己烷洗滌與乾燥, 產生標題化合物(580毫克, 47%)。  
<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)δ ppm 13.11(br. s., 1 H),  
10.10(br. s., 1 H), 7.08 - 7.44(m, 10 H), 5.00(s, 2 H),  
4.14(d, *J*=5.81 Hz, 2 H), 3.98 - 4.10(m, 2 H), 2.87(t, 2  
H)。

## 實例24



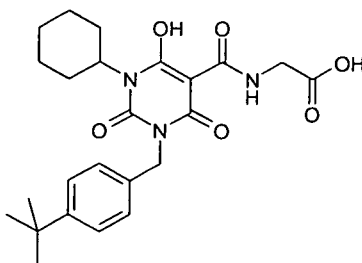
*N*-{{3-{{4-(1,1-二甲基乙基)苯基}甲基}-6-羥基-1-(1-甲基乙基)-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基}羰基}甘胺酸

24a) 1-{{4-(1,1-二甲基乙基)苯基}甲基}-3-(1-甲基乙基)-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-嘓啶三酮。取含4-第三丁基苄基胺(704微升, 4.0毫莫耳)與異氰酸異丙基酯(392微升, 4.0毫莫耳)之混合物於氯仿(10毫升)中攪拌1小時。添加丙二醯二氯(388微升, 4.0毫莫耳), 混合物於45°C下加熱1小時。混合物經1莫耳濃度鹽酸洗滌, 經急驟層析法純化(10-25% 乙酸乙酯 - 己烷), 產生標題化合物(385毫克, 30%)。 <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*)δ ppm 7.34 - 7.43(m, 4 H), 5.03 - 5.09(m, 1 H), 5.03(s, 2 H), 3.66(s, 2 H), 1.45(d, *J*=7.07 Hz, 6 H), 1.32(s, 9 H)。

24b) *N*-{{3-{{4-(1,1-二甲基乙基)苯基}甲基}-6-羥基-1-(1-甲基乙基)-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基}羰基}甘胺酸。取含1-{{4-(1,1-二甲基乙基)苯基}甲基}-3-(1-甲基乙基)-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-嘓啶三酮(385毫克, 1.21毫莫耳)與二異丙基乙基胺(418微升, 2.42毫莫耳)之氯仿(10毫升)溶液經異氰酸基乙酸乙酯(103微升, 1.21毫莫耳)

處理，於氫氣下攪拌3小時。混合物經1莫耳濃度鹽酸(x2)洗滌，乾燥與蒸發。殘質溶於乙醇(5毫升)，以1莫耳濃度氫氧化鈉溶液(8毫升)處理，攪拌3小時。混合物酸化，以乙酸乙酯萃取，有機溶液經乾燥與蒸發。與添加少量乙醚之己烷磨製，收集所得固體，以己烷洗滌，產生標題化合物(338毫克，67%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) $\delta$  ppm 13.09(br.s, 1 H), 10.12(br.s, 1 H), 7.34(d, *J*=8.34 Hz, 2 H), 7.22(d, *J*=8.59 Hz, 2 H), 5.06(ddd, *J*=13.52, 6.69, 6.57 Hz, 1 H), 4.96(s, 2 H), 4.13(d, *J*=5.81 Hz, 2 H), 1.41(d, *J*=7.07 Hz, 6 H), 1.25(s, 9 H)。

## 實例25



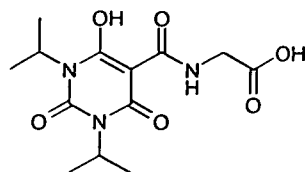
*N*-[(1-環己基-3-[[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]甲基]-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基)羰基]甘胺酸

25a) 1-環己基-3-[[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]甲基]-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-嘓啶三酮。取含4-第三丁基苄基胺(880微升，5.0毫莫耳)與異氰酸環己基酯(638微升，5.0毫莫耳)之混合物於二氯甲烷(40毫升)中攪拌1小時。添

加丙二醯二氯(388微升, 4.0毫莫耳), 混合物於溫和回流下加熱1小時。混合物經1莫耳濃度鹽酸洗滌, 經急驟層析法純化(10-25% 乙酸乙酯 - 己烷), 產生標題化合物(1.23克, 69%)。  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz, 氯仿-*d*)  $\delta$ ppm 7.33 - 7.43(m, 4 H), 5.02(s, 2 H), 4.56 - 4.70(m, 1 H), 3.65(s, 2 H), 2.20 - 2.35(m, 2 H), 1.85(d,  $J=13.39$  Hz, 2 H), 1.65(t,  $J=16.42$  Hz, 3 H), 1.20 - 1.43(m, 11 H)。

25b) *N*-[(1-環己基-3-{[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]甲基}-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基)羧基]甘胺酸。取含1-環己基-3-{[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]甲基}-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-嘓啶三酮(1.23克, 3.45毫莫耳)與二異丙基乙基胺(1.2毫升, 6.9毫莫耳)之氯仿(20毫升)溶液經異氰酸基乙酸乙酯(295微升, 3.45毫莫耳)處理, 於氬氣下攪拌一夜。混合物經1莫耳濃度鹽酸(x2)洗滌, 乾燥與蒸發。殘質溶於乙醇(8毫升), 以1莫耳濃度氫氧化鈉溶液(8毫升)處理, 與攪拌3小時。混合物經乙酸乙酯稀釋, 以1莫耳濃度鹽酸(x2)洗滌, 乾燥與蒸發。自乙醇-水中得到固體, 產生標題化合物(1.3克, 82%)。  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) $\delta$  ppm 13.10(br. s., 1 H), 10.14(br. s., 1 H), 7.34(d,  $J=8.34$  Hz, 2 H), 7.22(d,  $J=8.34$  Hz, 2 H), 4.95(s, 2 H), 4.65(t,  $J=11.75$  Hz, 1 H), 4.13(d,  $J=5.81$  Hz, 2 H), 2.14 - 2.37(m, 2 H), 1.79(d,  $J=12.63$  Hz, 2 H), 1.62(d,  $J=11.62$  Hz, 3 H), 1.19 - 1.37(m, 11 H), 1.04 - 1.19(m, 1 H)。

## 實例26



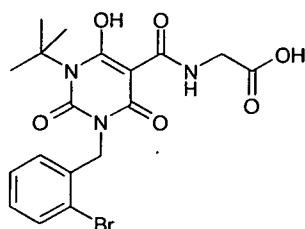
5 *N*-{[6-羥基-1,3-雙(1-甲基乙基)-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基]羰基}甘胺酸

26a) 1,3-雙(1-甲基乙基)-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-嘓啶三酮。取異丙基胺(520微升，6.11毫莫耳)於氮蒙氣下，於二氯甲烷(25毫升)中攪拌，以異氰酸異丙基酯(600微升，6.11毫莫耳)之二氯甲烷(25毫升)溶液處理，攪拌1小時。添加丙二醯二氯(593微升，6.11毫莫耳)，混合物於溫和回流下加熱1小時。混合物經1莫耳濃度鹽酸洗滌，經急驟層析法純化(10-30% 乙酸乙酯 - 己烷)，產生標題化合物(900毫克，69%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz，氯仿-*d*) $\delta$  ppm 5.04(dt,  $J=13.89, 6.95$  Hz, 2 H), 3.61(s, 2 H), 1.45(d,  $J=7.07$  Hz, 12 H)。

26b) *N*-{[6-羥基-1,3-雙(1-甲基乙基)-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基]羰基}甘胺酸。取含1,3-雙(1-甲基乙基)-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-嘓啶三酮(900毫克，4.24毫莫耳)與二異丙基乙基胺(1.47毫升，8.48毫莫耳)之氯仿(15毫升)溶液經異氰酸基乙酸乙酯(362微升，4.24毫莫耳)處理，於氮氣下攪拌4小時。混合物經1莫耳濃度鹽酸(x2)洗滌，乾燥與蒸發。殘質溶於乙醇(6毫升)，以1莫耳濃度氫氧化鈉溶液(8毫升)處理，與攪拌一夜。混合物經乙酸乙酯

稀釋，以1莫耳濃度鹽酸(x2)洗滌，乾燥與蒸發成固體，自乙醚-己烷中結晶，產生標題化合物(925毫克，69%)。  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$  ppm 13.06(s, 1 H), 10.14(t,  $J=5.81$  Hz, 1 H), 4.98 - 5.09(m, 2 H), 4.12(d,  $J=5.81$  Hz, 2 H), 1.39(d,  $J=6.82$  Hz, 12 H)。

## 實例27



$N$ -{[3-[(2-溴苯基)甲基]-1-(1,1-二甲基乙基)-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基]羰基}甘胺酸

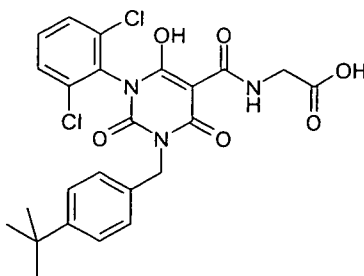
27a) 1-[(2-溴苯基)甲基]-3-(1,1-二甲基乙基)-2,4,6(1 $H$ ,3 $H$ ,5 $H$ )-嘓啶三酮。添加異氰酸第三丁酯(571微升，5.0毫莫耳)至含2-溴苄基胺鹽酸鹽(1.112克，5.0毫莫耳)與二異丙基乙基胺(864微升，5.0毫莫耳)之氯仿(50毫升)溶液中，攪拌混合物1小時。添加丙二醯二氯(486微升，5.0毫莫耳)，混合物於50°C下攪拌1小時。混合物經1莫耳濃度鹽酸洗滌與蒸發。經急驟層析法(10-35% 乙酸乙酯 - 己烷)，產生標題化合物(500毫克，28%)。  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz, 氯仿- $d$ ) $\delta$  ppm 7.59(dd,  $J=8.08$ , 1.26 Hz, 1 H), 7.26 - 7.32(m, 1 H), 7.12 - 7.19(m, 1 H), 6.99(dd,  $J=7.58$ , 1.52 Hz, 1 H), 5.12(s, 2



H), 3.72(s, 2 H), 1.63(s, 9 H)。

27b) *N*-{[3-[(2-溴苯基)甲基]-1-(1,1-二甲基乙基)-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基]羰基}甘胺酸。取1-[(2-  
 5 溴苯基)甲基]-3-(1,1-二甲基乙基)-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-嘓  
 啶三酮(500毫克, 1.41毫莫耳)與二異丙基乙基胺(490微  
 升, 2.82毫莫耳)於無水氯仿(15毫升)中共同攪拌, 以異  
 氰酸基乙酸乙酯(121微升, 1.41毫莫耳)處理。攪拌混合  
 物3小時, 以1莫耳濃度鹽酸洗滌2次, 乾燥與蒸發。殘  
 質溶於乙醇(5.0毫升), 以1莫耳濃度氫氧化鈉溶液(6.0毫  
 10 升)處理, 與攪拌一夜。混合物分溶於乙酸乙酯與1莫耳  
 濃度鹽酸之間, 有機溶液經1莫耳濃度鹽酸洗滌2次, 乾  
 燥及蒸發。自乙醇-水中結晶得到標題化合物(390毫克,  
 61%)。 <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)δ ppm 13.08(s,  
 1 H), 10.05(s, 1 H), 7.65(dd, *J*=8.08, 1.01 Hz, 1 H),  
 15 7.34(t, *J*=6.95 Hz, 1 H), 7.22(td, *J*=7.71, 1.52 Hz, 1 H),  
 7.03(d, *J*=6.57 Hz, 1 H), 4.96(s, 2 H), 4.12(d, *J*=5.81  
 Hz, 2 H), 1.66(s, 9 H)。

### 實例28



20

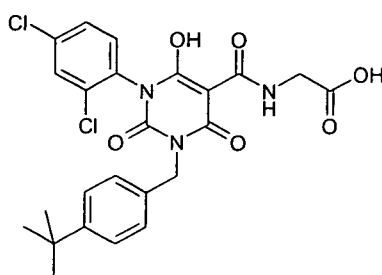
*N*-[(1-(2,6-二氯苯基)-3-{[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]甲基}-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基)羰基]甘胺酸

28a) 1-(2,6-二氯苯基)-3-{[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]甲基}-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-嘓啶三酮。取含異氰酸2,6-二氯苯基酯(1.47克, 7.82毫莫耳)與4-第三丁基苄基胺(1.38克, 7.82毫莫耳)之二氯甲烷(100毫升)混合物於氫氣下攪拌1小時。添加丙二醯二氯(760微升, 7.82毫莫耳), 混合物於40°C下加熱1小時。混合物經1莫耳濃度鹽酸洗滌與蒸發。經急驟層析法(10-25% 乙酸乙酯 - 己烷), 產生標題化合物(2.2克, 67%)。 <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*) $\delta$ ppm 7.50(d, *J*=1.26 Hz, 1 H), 7.48(d, *J*=0.51 Hz, 2 H), 7.35 - 7.41(m, 5 H), 5.11(s, 2 H), 3.92(s, 2 H), 1.33(s, 9 H)。

28b) *N*-[(1-(2,6-二氯苯基)-3-{[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]甲基}-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基)羰基]甘胺酸。取1-(2,6-二氯苯基)-3-{[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]甲基}-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-嘓啶三酮(2.3克, 5.48毫莫耳)與二異丙基乙基胺(1.9毫升, 10.97毫莫耳)於無水氯仿(50毫升)中共同攪拌, 以異氰酸基乙酸乙酯(469微升, 5.48毫莫耳)處理。攪拌混合物一夜, 以1莫耳濃度鹽酸洗滌2次, 乾燥與蒸發。經急驟層析法(二氯甲烷), 產生純酯, 其溶於乙醇(10毫升), 以6莫耳濃度氫氧化鈉溶液(5.0毫升)處理與攪拌一夜。混合物分溶於乙酸乙酯與1莫耳濃度鹽酸之間, 有機溶液經1莫耳濃度鹽酸洗滌,

乾燥及蒸發。自乙醇-水中結晶得到標題化合物(1.8克，63%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) $\delta$  ppm 13.20(s, 1 H), 10.08(s, 1 H), 7.67 - 7.74(m, 2 H), 7.54 - 7.61(m, 1 H), 7.37(d, *J*=8.34 Hz, 2 H), 7.22(d, *J*=8.59 Hz, 2 H), 5.06(s, 2 H), 4.15(d, *J*=5.56 Hz, 2 H), 1.26(s, 9 H)。

## 實例29



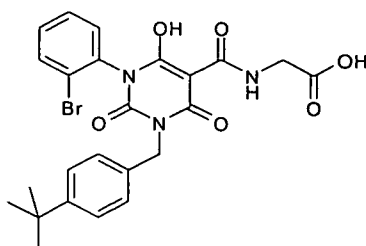
*N*-[(1-(2,4-二氯苯基)-3-[[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]甲基]-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基)羧基]甘胺酸

29a) 1-(2,4-二氯苯基)-3-[[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]甲基]-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-嘓啶三酮。取含異氰酸2,4-二氯苯基酯(1.43克，7.6毫莫耳)與4-第三丁基苄基胺(1.34毫升，7.6毫莫耳)之二氯甲烷(100毫升)之混合物於氫氣下攪拌1小時。添加丙二醯二氯(739微升，7.6毫莫耳)，混合物於40°C下加熱1小時。混合物經1莫耳濃度鹽酸洗滌與蒸發。經急驟層析法(10-25% 乙酸乙酯 - 己烷)，產生標題化合物(2.6克，82%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*) $\delta$  ppm 7.58(d, *J*=2.27 Hz, 1 H), 7.35 - 7.43(m, 5 H),

7.21(d,  $J=8.59$  Hz, 1 H), 5.10 - 5.17(m, 1 H), 5.01 - 5.07(m, 1 H), 3.89(d,  $J=5.81$  Hz, 2 H), 1.33(s, 9 H)。

29b) *N*-[(1-(2,4-二氯苯基)-3-{[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]甲基}-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基)羰基]甘胺酸。取1-(2,4-二氯苯基)-3-{[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]甲基}-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-嘓啶三酮(2.57克, 6.13毫莫耳)與二異丙基乙基胺(2.12毫升, 12.26毫莫耳)共同於無水氯仿(50毫升)中攪拌, 以異氰酸基乙酸乙酯(524微升, 6.13毫莫耳)處理。攪拌混合物一夜, 以1莫耳濃度鹽酸洗滌2次, 乾燥與蒸發。經急驟層析法(二氯甲烷), 產生純酯, 其溶於乙醇(10毫升), 以6莫耳濃度氫氧化鈉溶液(5.0毫升)處理與攪拌一夜。混合物分溶於乙酸乙酯與1莫耳濃度鹽酸之間, 有機溶液經1莫耳濃度鹽酸洗滌, 乾燥及蒸發。與己烷研磨, 製得標題化合物固體(680毫克, 51%)。  $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$  ppm 7.87(d,  $J=2.27$  Hz, 1 H), 7.56 - 7.68(m, 2 H), 7.62(none, 2 H), 7.36(d, 2 H), 7.26(d,  $J=8.59$  Hz, 2 H), 5.02(d,  $J=2.27$  Hz, 2 H), 4.15(d,  $J=5.81$  Hz, 2 H), 1.26(s, 9 H)。

### 實例30



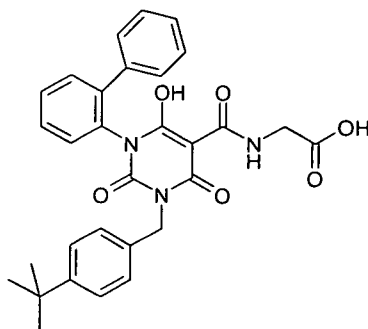
*N*-[(1-(2-溴苯基)-3-{[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]甲基}-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基)羰基]甘胺酸

30a) 1-(2-溴苯基)-3-{[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]甲基}-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-嘓啶三酮。取異氰酸2-溴苯基酯(1.11克，5.6毫莫耳)與4-第三丁基苄基胺(1.0毫升，5.6毫莫耳)之二氯甲烷(100毫升)混合物於氫氣下攪拌2小時。添加丙二醯二氯(739微升，7.6毫莫耳)，混合物於40°C下加熱3小時。混合物經1莫耳濃度鹽酸洗滌與蒸發。經急驟層析法(10-35% 乙酸乙酯 - 己烷)，產生標題化合物(1.75克，72%)。1H NMR(400 MHz，氯仿-*d*) $\delta$  ppm 7.74(dd,  $J=7.96$ , 1.39 Hz, 1 H), 7.47(td,  $J=7.71$ , 1.52 Hz, 1 H), 7.41 - 7.44(m, 2 H), 7.35 - 7.40(m, 3 H), 7.28(dd,  $J=7.83$ , 1.77 Hz, 1 H), 5.11 - 5.18(m, 1 H), 5.02 - 5.09(m, 1 H), 3.90(d,  $J=6.57$  Hz, 2 H), 1.33(s, 9 H)。

30b) *N*-[(1-(2-溴苯基)-3-{[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]甲基}-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基)羰基]甘胺酸。取1-(2-溴苯基)-3-{[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]甲基}-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-嘓啶三酮(1.7克，3.96毫莫耳)與二異丙基乙基胺(1.37毫升，7.92毫莫耳)共同於無水二氯甲烷(20毫升)中攪拌，以異氰酸基乙酸乙酯(338微升，3.96毫莫耳)處理。攪拌混合物4小時，以1莫耳濃度鹽酸洗滌2次，乾燥與蒸發。殘質溶於乙醇(10毫升)，以1莫耳濃度氫氧化鈉溶液(6.0毫升)處理與攪拌一夜。混合

物分溶於乙酸乙酯與1莫耳濃度鹽酸之間，有機溶液經1  
 莫耳濃度鹽酸洗滌，乾燥與蒸發成泡沫狀物。與己烷磨  
 製，靜置一夜，得到標題化合物固體(1.3毫克，62%)。  
 1H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 13.14(s, 1 H),  
 10.09(s, 1 H), 7.80(dd, *J*=8.08, 1.26 Hz, 1 H), 7.55 -  
 7.61(m, 1 H), 7.53(td, *J*=7.58, 1.26 Hz, 1 H), 7.43(td,  
*J*=7.58, 1.77 Hz, 1 H), 7.33 - 7.40(m, 2 H), 7.24 -  
 7.31(m, 2 H), 4.98 - 5.08(m, 2 H), 4.15(d, *J*=5.81 Hz, 2  
 H), 1.26(s, 9 H)。

## 實例31



*N*-[(1-(2-聯苯基)-3-[[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]甲基]-6-羥基-  
 2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基)羰基]甘胺酸

31a) 1-(2-聯苯基)-3-[[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]甲基]-  
 2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-嘓啶三酮。取含異氰酸2-聯苯基酯  
 (858微升，5.0毫莫耳)與4-第三丁基苄基胺(881微升，  
 5.0毫莫耳)之二氯甲烷(50毫升)混合物於氫氣下攪拌一  
 夜。添加丙二醯二氯(486微升，5.0毫莫耳)，混合物於

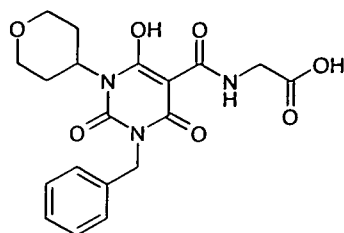
40°C下加熱3小時。混合物經1莫耳濃度鹽酸洗滌與蒸發。經急驟層析法(10-35% 乙酸乙酯 - 己烷)，產生標題化合物之膠質物(1.86克，87%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) $\delta$  ppm 7.48 - 7.57(m, 2 H), 7.44(dd, *J*=7.07, 2.02 Hz, 1 H), 7.30 - 7.41(m, 4 H), 7.26(d, *J*=8.34 Hz, 2 H), 7.13(d, *J*=6.82 Hz, 2 H), 6.89(d, *J*=8.08 Hz, 2 H), 4.74 - 4.85(m, 2 H), 3.92(s, 2 H), 1.28(s, 9 H)。

31b) *N*-[(1-(2-聯苯基)-3-{[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]甲基}-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基)羰基]甘胺酸。

取1-(2-聯苯基)-3-{[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]甲基}-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-嘓啶三酮(1.8克，4.22毫莫耳)與二異丙基乙基胺(730微升，4.22毫莫耳)於無水二氯甲烷(50毫升)中共同攪拌，以異氰酸基乙酸乙酯(474微升，4.22毫莫耳)處理。混合物於氫氣下攪拌一夜，以1莫耳濃度鹽酸洗滌2次，乾燥與蒸發。殘質溶於乙醇(10毫升)，以1莫耳濃度氫氧化鈉溶液(1.0毫升)與6莫耳濃度氫氧化鈉溶液(2.0毫升)處理，與攪拌24小時。混合物分溶於乙酸乙酯與1莫耳濃度鹽酸之間，有機溶液經1莫耳濃度鹽酸洗滌，乾燥及蒸發。與含少量二氯甲烷之己烷磨製，得到標題化合物固體(1.3毫克，58%)。 <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) $\delta$  ppm 13.09(br. s, 1 H), 10.01(t, *J*=5.68 Hz, 1 H), 7.49 - 7.58(m, 2 H), 7.41 - 7.47(m, 1 H), 7.26 - 7.37(m, 5 H), 7.15(d, *J*=6.57 Hz, 2 H), 6.89(d, *J*=8.08 Hz, 2 H), 4.89(s, 2 H), 4.11(d, *J*=5.81

Hz, 2 H), 1.28(s, 9 H)。

實例32



5

*N*-[[6-羥基-2,4-二氧基-3-(苯基甲基)-1-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基]羰基}甘胺酸

32a) 1-(苯基甲基)-3-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)

嘓啶三酮。取含四氫-2*H*-吡喃-4-基胺(400毫克, 3.96毫莫耳)與異氰酸苄基酯(490微升, 3.96毫莫耳)之氣仿(40毫升)混合物於惰性蒙氣下攪拌4小時。添加丙二醯二氯(388微升, 4.0毫莫耳), 混合物於50°C下加熱3小時。混合物經1莫耳濃度鹽酸洗滌與蒸發。經急驟層析法(10-40% 乙酸乙酯 - 己烷), 產生標題化合物(980毫克, 82%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)δ ppm 7.23 - 7.35(m, 5 H), 4.91(s, 2 H), 4.69 - 4.79(m, *J*=12.06, 12.06, 3.92, 3.79 Hz, 1 H), 3.91(dd, *J*=11.12, 4.29 Hz, 2 H), 3.82(s, 2 H), 3.33(t, *J*=11.12 Hz, 2 H), 2.41(qd, *J*=12.38, 4.55 Hz, 2 H), 1.49(dd, *J*=12.00, 2.15 Hz, 2 H)。

10

15

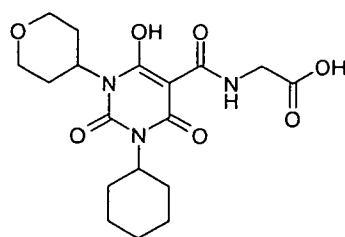
20

32b) *N*-[[6-羥基-2,4-二氧基-3-(苯基甲基)-1-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基]羰基}甘胺酸。取1-(苯基



甲基)-3-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*) 嘧啶三  
 酮(970毫克, 3.21毫莫耳)與二異丙基乙基胺(1.11毫  
 升, 6.42毫莫耳)於無水二氯甲烷(50毫升)中共同攪拌,  
 以異氰酸基乙酸乙酯(360微升, 3.21毫莫耳)處理。混合  
 5 物於氫氣下攪拌一夜, 以1莫耳濃度鹽酸洗滌2次, 乾燥  
 與蒸發。殘質溶於乙醇(15毫升), 以1莫耳濃度氫氧化鈉  
 溶液(2.0毫升)與6莫耳濃度氫氧化鈉溶液(2.0毫升)處  
 理, 攪拌4小時。混合物分溶於乙酸乙酯與1莫耳濃度鹽  
 酸之間, 有機溶液經1莫耳濃度鹽酸洗滌, 乾燥與蒸發  
 10 成固體。固體與乙醚磨製, 收集, 以少量乙醚與己烷洗  
 滌, 產生標題化合物(1.05克, 81%)。 <sup>1</sup>H NMR(400  
 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) $\delta$  ppm 13.11(br. s, 1 H), 10.15(t,  
 $J=4.93$  Hz, 1 H), 7.24 - 7.35(m, 5 H), 5.00(s, 2 H), 4.86  
 - 4.96(m,  $J=11.91, 11.91, 3.85, 3.66$  Hz, 1 H), 4.14(d,  
 $J=5.81$  Hz, 2 H), 3.93(dd,  $J=11.12, 4.04$  Hz, 2 H),  
 15 3.37(d,  $J=11.37$  Hz, 2 H), 3.32(s, 1 H), 2.53 - 2.59(m, 1  
 H), 1.55(d,  $J=10.36$  Hz, 2 H)。

## 實例33



*N*-{[3-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-1-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-

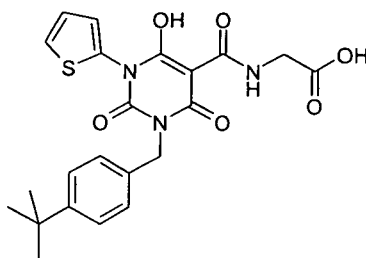
1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基]羰基}甘胺酸

33a) 1-環己基-3-(四氫-2H-吡喃-4-基)-2,4,6(1H,3H,5H)-嘧啶三酮。取含四氫-2H-吡喃-4-基胺(400毫克, 3.96毫莫耳)與異氰酸環己基酯(505微升, 3.96毫莫耳)之氣仿(40毫升)混合物於惰性蒙氣下攪拌4小時。添加丙二醯二氯(388微升, 4.0毫莫耳), 混合物於50°C下加熱3小時。混合物經1莫耳濃度鹽酸洗滌與蒸發。經急驟層析法(10-35% 乙酸乙酯 - 己烷), 產生標題化合物(900毫克, 77%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) $\delta$  ppm 4.72(tt, *J*=12.09, 3.95 Hz, 1 H), 4.42 - 4.51(m, *J*=12.16, 12.16, 3.60, 3.41 Hz, 1 H), 3.91(dd, *J*=11.12, 4.29 Hz, 2 H), 3.70(s, 2 H), 3.33(t, *J*=10.99 Hz, 3 H), 2.42(qd, *J*=12.38, 4.80 Hz, 2 H), 2.15(qd, *J*=12.51, 3.41 Hz, 2 H), 1.77(d, *J*=13.14 Hz, 2 H), 1.55 - 1.65(m, 3 H), 1.48(dd, *J*=11.87, 2.27 Hz, 2 H), 1.21 - 1.32(m, 2 H), 1.12(tt, *J*=12.85, 3.06 Hz, 1 H)。

33b) N-{[3-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基]羰基}甘胺酸。取1-環己基-3-(四氫-2H-吡喃-4-基)-2,4,6(1H,3H,5H)-嘧啶三酮(900毫克, 3.06毫莫耳)與二異丙基乙基胺(1.06毫升, 6.12毫莫耳)於無水二氯甲烷(50毫升)中共同攪拌, 以異氰酸基乙酸乙酯(360微升, 3.21毫莫耳)處理。混合物於氫氣下攪拌一夜, 以1莫耳濃度鹽酸洗滌2次, 乾燥與蒸發。殘質溶於乙醇(15毫升), 以1莫耳濃度氫氧化鈉溶液(2.0

毫升)與6莫耳濃度氫氧化鈉溶液(2.0毫升)處理，攪拌 4 小時。混合物分溶於乙酸乙酯與1莫耳濃度鹽酸之間，有機溶液經1莫耳濃度鹽酸洗滌，乾燥與蒸發成固體。固體與乙醚磨製，收集，以少量乙醚與己烷洗滌，產生標題化合物(570毫克，47%)。  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$  ppm 13.10(br. s, 1 H), 10.19(t,  $J=5.56$  Hz, 1 H), 4.83 - 4.94(m, 1 H), 4.63(t,  $J=11.49$  Hz, 1 H), 4.13(d,  $J=5.81$  Hz, 2 H), 3.93(dd,  $J=11.12, 4.04$  Hz, 2 H), 3.30 - 3.37(m, 2 H), 2.56(m, 2 H), 2.21 - 2.33(m, 2 H), 1.79(d,  $J=12.88$  Hz, 2 H), 1.61(s, 3 H), 1.52(d,  $J=10.61$  Hz, 2 H), 1.28(q,  $J=12.97$  Hz, 2 H), 1.11 - 1.18(m, 1 H)。

## 實例34



*N*-[[3-[[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]甲基]-6-羥基-2,4-二氧基-1-(2-噻吩基)-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基]羰基}甘胺酸

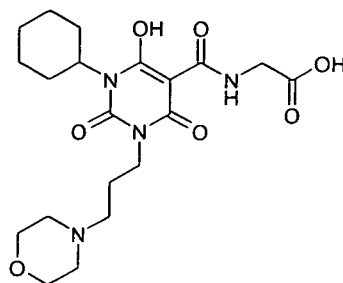
34a) 1-[[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]甲基]-3-(2-噻吩基)-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-嘧啶三酮。取含異氰酸2-噻吩基酯(970毫克，7.76毫莫耳)與4-第三丁基苄基胺(1.38毫

升，7.76毫莫耳)之二氯甲烷(100毫升)混合物於惰性蒙氣下攪拌2小時。添加丙二醯二氯(754微升，7.76毫莫耳)(添加時轉呈深色)，混合物於回流下加熱1.5小時。混合物經1莫耳濃度鹽酸洗滌與蒸發。經急驟層析法(10-35% 乙酸乙酯 - 己烷)，產生標題化合物(274毫克，10%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) $\delta$  ppm 7.57(dd, *J*=5.56, 1.52 Hz, 1 H), 7.27 - 7.36(m, 4 H), 7.04(dd, *J*=5.43, 3.66 Hz, 1 H), 6.96(dd, *J*=3.66, 1.39 Hz, 1 H), 4.90(s, 2 H), 3.94(s, 2 H), 1.26(s, 9 H)。

34b) *N*-{[3-{[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]甲基}-6-羥基-2,4-二氧基-1-(2-噻吩基)-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基]羰基}甘胺酸。1-{[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]甲基}-3-(2-噻吩基)-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-嘓啶三酮(270毫克，0.66毫莫耳)與二異丙基乙基胺(228微升，1.32毫莫耳)於無水氯仿(5毫升)中共同攪拌，以異氰酸基乙酸乙酯(56.4微升，0.66毫莫耳)處理。混合物於氫氣下攪拌一夜，以1莫耳濃度鹽酸洗滌2次，乾燥與蒸發。殘質溶於乙醇(5毫升)，以6莫耳濃度氫氧化鈉溶液(1.5毫升)處理與攪拌一夜。混合物分溶於乙酸乙酯與1莫耳濃度鹽酸之間，有機溶液經1莫耳濃度鹽酸洗滌與蒸發，溶於乙醚，與脫色用之活性碳加溫。混合物過濾與蒸發成泡沫狀物。取固體與己烷磨製，與收集。經製備性HPLC(10-100%乙腈 - 水 -0.1% TFA)，產生標題化合物(120毫克，40%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) $\delta$  ppm 13.15(br. s, 1 H),

10.09(br. s, 1 H), 7.60(dd,  $J=5.05, 1.77$  Hz, 1 H), 7.32 - 7.38(m, 2 H), 7.26 - 7.31(m, 2 H), 7.04 - 7.10(m, 2 H), 4.98(s, 2 H), 4.12 - 4.19(m, 2 H), 1.26(s, 9 H)。

5 實例35



*N*-({1-環己基-6-羥基-3-[3-(4-嗎啉基)丙基]-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基}羰基)甘胺酸

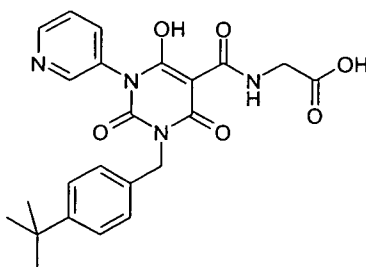
10 35a) 1-環己基-3-[3-(4-嗎啉基)丙基]-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-嘧啶三酮。取含異氰酸環己基酯(638毫克, 5.0毫莫耳)與3-嗎啉丙基胺(730毫升, 5.0毫莫耳)之二氯甲烷(50毫升)混合物於惰性蒙氣下攪拌3小時。添加丙二醯二氯(486微升, 5.0毫莫耳), 混合物於回流下加熱3小時。混合物經碳酸氫鈉溶液洗滌與蒸發。經急驟層析法(0-5% 甲醇-二氯甲烷), 產生標題化合物(785毫克, 47%)。

15 35b) *N*-({1-環己基-6-羥基-3-[3-(4-嗎啉基)丙基]-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基}羰基)甘胺酸。取1-環己基-3-[3-(4-嗎啉基)丙基]-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-嘧啶三酮(785毫克, 2.32毫莫耳)與二異丙基乙基胺(805微升, 4.65毫莫耳)於無水二氯甲烷(50毫升)中共同攪拌, 以異氰酸基乙酸

20

乙酯(260微升, 2.32毫莫耳)處理。混合物於氫氣下攪拌一夜。以水與鹽水洗滌, 乾燥與蒸發。殘質溶於乙醇(10毫升), 以1莫耳濃度氫氧化鈉溶液(2.0毫升)與6莫耳濃度氫氧化鈉溶液(1.0毫升)處理, 及攪拌2小時。混合物經1莫耳濃度鹽酸稀釋, 以乙酸乙酯(x3)萃取, 有機溶液經鹽水洗滌與蒸發。殘質經製備性HPLC純化(10-70%乙腈 - 水 - 0.1%TFA), 產生標題化合物(90毫克, 9%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) $\delta$  ppm 13.16(br. s., 1 H), 10.15(br. s., 1 H), 4.64(t, *J*=11.62 Hz, 1 H), 4.15(d, *J*=3.28 Hz, 2 H), 3.88(t, *J*=6.44 Hz, 6 H), 2.86 - 3.31(br. m, 6 H), 2.18 - 2.39(m, 2 H), 1.90 - 2.05(m, 2 H), 1.88 - 2.05(m, 2 H), 1.80(d, *J*=12.88 Hz, 2 H), 1.63(s, 3 H), 1.21 - 1.38(m, 2 H), 1.03 - 1.20(m, 1 H)。

### 實例36



*N*-[[3-[[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]甲基]-6-羥基-2,4-二氧基-1-(3-吡啶基)-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基]羰基}甘胺酸

36a) 1-[[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]甲基]-3-(3-吡啶基)-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-嘓啶三酮。取含吡啶3-異氰酸酯(622

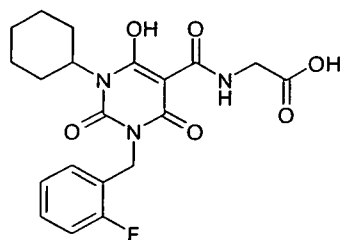
毫克，5.18毫莫耳)與4-第三丁基苄基胺(912微升，5.18毫莫耳)之二氯甲烷(50毫升)混合物攪拌一夜。脲經急驟層析法(乙酸乙酯)純化，溶於甲氧基乙醇(10毫升)，以丙二酸二乙酯(1.0毫升，6.58毫莫耳)與乙醇鈉(1.0毫升21莫耳濃度乙醇溶液)處理，於回流與惰性蒙氣下加熱24小時。混合物冷卻，以乙酸乙酯稀釋，以鹽水洗滌。有機溶液蒸發，經急驟層析法純化(10-100%乙酸乙酯之己烷溶液)，產生標題化合物(340毫克，19%)。  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  ppm 8.62(dd,  $J=4.80, 1.52$  Hz, 1 H), 8.48(d,  $J=2.02$  Hz, 1 H), 7.75(d,  $J=8.08$  Hz, 1 H), 7.57(dd,  $J=8.21, 4.93$  Hz, 1 H), 7.29 - 7.36(m, 4 H), 3.55(s, 2 H), 1.26(s, 9 H)。

36b) *N*-{[3-{[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]甲基}-6-羥基-2,4-二氧基-1-(3-吡啶基)-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基]羰基}甘胺酸。

取1-{[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]甲基}-3-(3-吡啶基)-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-嘧啶三酮(340毫克，0.96毫莫耳)與二異丙基乙基胺(334微升，1.93毫莫耳)於無水氯仿(25毫升)中共同攪拌，以異氰酸基乙酸乙酯(108微升，0.96毫莫耳)處理。混合物於氫氣下攪拌一夜，以1莫耳濃度鹽酸洗滌，與鹽水洗滌，乾燥與蒸發。殘質溶於乙醇(5毫升)，以1莫耳濃度氫氧化鈉溶液(2.0毫升)與6莫耳濃度氫氧化鈉溶液(2.0毫升)處理與攪拌一夜。混合物經1莫耳濃度鹽酸稀釋，以乙酸乙酯(x2)萃取，有機溶液經鹽水洗滌與蒸發。固體殘質於熱乙醇中形成漿物，收集，

自乙醇-水中再結晶，產生標題化合物(100毫克，23%)。  $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$  ppm 13.11(s, 1 H), 10.09(s, 1 H), 8.62(dd,  $J=4.67, 1.39$  Hz, 1 H), 8.58(s, 1 H), 7.86(d,  $J=7.83$  Hz, 1 H), 7.55(dd,  $J=8.08, 4.80$  Hz, 1 H), 7.28 - 7.37(m, 4 H), 5.00(s, 2 H), 4.11 - 4.19(m, 2 H), 1.26(s, 9 H)。

## 實例37



*N*-((1-環己基-3-[(2-氟苯基)甲基]-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-咪啉基)羧基)甘胺酸

37a) *N*-[(1-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-咪啉基)

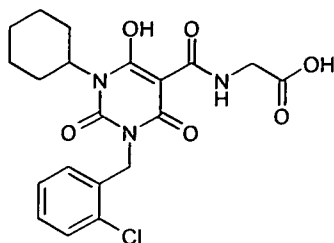
羧基]甘胺酸乙酯。滴加含異氰酸基乙酸乙酯(9.7毫升，86.32毫莫耳)之二氯甲烷(80毫升)至含1-環己基咪啉三酮(16.5克，78.5毫莫耳)與二異丙基乙基胺(27.2毫升，157毫莫耳)之二氯甲烷(120毫升)攪拌溶液中。攪拌混合物3小時，添加1莫耳濃度鹽酸，使標題化合物沉澱。收集固體，以1莫耳濃度鹽酸洗滌。固體於乙醚中形成漿物，收集，以乙醚與己烷洗滌後乾燥，產生標題化合物(23克，86%)。  $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$  ppm 11.92(br. s., 1 H), 9.91(br. s., 1 H), 4.57(s, 1 H),



4.15(q,  $J=6.99$  Hz, 4 H), 2.26(d,  $J=11.62$  Hz, 2 H), 1.78(d,  $J=12.63$  Hz, 2 H), 1.50 - 1.68(m, 3 H), 1.17 - 1.36(m, 5 H), 1.11(q,  $J=13.05$  Hz, 1 H)。

5 37b) *N*-({1-環己基-3-[(2-氟苄基)甲基]-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基}羰基)甘胺酸。取含*N*-[(1-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基)羰基]甘胺酸乙酯(340毫克, 1.0毫莫耳)、碳酸鉀粉末(740毫克, 5.35毫莫耳)與2-氟苄基溴(380毫克, 2.0毫莫耳)之二甲基甲醯胺(5毫升)混合物於100°C下激烈攪拌3小時。混合物倒至1莫耳濃度鹽酸, 以乙酸乙酯萃取。有機溶液經1莫耳濃度鹽酸洗滌與蒸發。殘質經急驟層析純化(10-50%乙酸乙酯之己烷溶液), 取所需溶離份蒸發, 溶於乙醇(5毫升)中, 添加1莫耳濃度氫氧化鈉溶液(1.0毫升)與6莫耳濃度氫氧化鈉溶液(1.0毫升)。攪拌混合物一夜, 酸化, 以乙酸乙酯(x2)萃取, 合併之萃液經1莫耳濃度鹽酸洗滌, 乾燥與蒸發, 產生標題化合物(163毫克, 39%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 13.09(br. s, 1 H), 10.13(br. s, 1 H), 7.28 - 7.34(m, 1 H), 7.12 - 7.22(m, 3 H), 5.05(s, 2 H), 4.64(t,  $J=12.13$  Hz, 1 H), 4.10 - 4.16(m, 2 H), 2.26(qd,  $J=12.38, 2.78$  Hz, 2 H), 1.78(d,  $J=12.88$  Hz, 2 H), 1.63(s, 3 H), 1.28(q,  $J=12.88$  Hz, 2 H), 1.06 - 1.17(m, 1 H)。

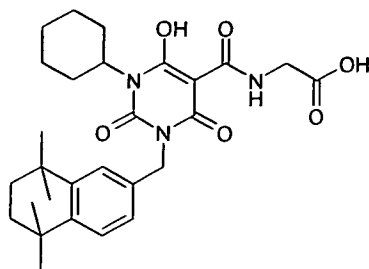
## 實例38



*N*-[3-[(2-氯苄基)甲基]-1-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-咪啉基]羧基)甘胺酸

取含 *N*-[(1-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-咪啉基)羧基]甘胺酸乙酯(340 毫克, 1.0 毫莫耳)、碳酸鉀粉末(740 毫克, 5.35 毫莫耳)與 2-氯苄基溴(300 毫克, 1.5 毫莫耳)之二甲基甲醯胺(5 毫升)混合物於 100°C 下激烈攪拌 3 小時。混合物倒至 1 莫耳濃度鹽酸, 以乙酸乙酯萃取。有機溶液經 1 莫耳濃度鹽酸洗滌與蒸發。殘質經急驟層析純化(10-50%乙酸乙酯之己烷溶液), 取所需溶離份蒸發, 溶於乙醇(5 毫升)中, 添加 1 莫耳濃度氫氧化鈉溶液(1.0 毫升)與 6 莫耳濃度氫氧化鈉溶液(1.0 毫升)。攪拌混合物一夜, 酸化, 以乙酸乙酯(x2)萃取, 合併之萃液經 1 莫耳濃度鹽酸洗滌, 乾燥與蒸發, 產生標題化合物(193 毫克, 44%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δppm 13.11(br. s, 1 H), 10.13(br. s, 1 H), 7.45 - 7.50(m, 1 H), 7.26 - 7.32(m, 2 H), 7.05 - 7.09(m, 1 H), 5.05(s, 2 H), 4.65(t, *J*=11.87 Hz, 1 H), 4.13(d, *J*=5.56 Hz, 2 H), 2.20 - 2.30(m, 2 H), 1.79(d, *J*=13.14 Hz, 2 H), 1.59 - 1.69(m, 3 H), 1.28(q, *J*=12.97 Hz, 2 H), 1.06 - 1.16(m, 1 H)。

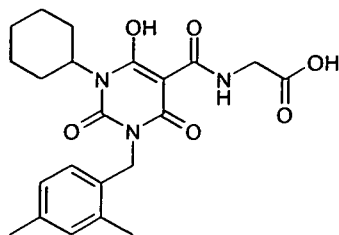
## 實例39



*N*-[({1-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-3-[(5,5,8,8-四甲基-5,6,7,8-四氫-2-萘基)甲基]-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基}羰基)甘胺酸

取含 *N*-[(1-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基)羰基]甘胺酸乙酯(340 毫克, 1.0 毫莫耳)、碳酸鉀粉末(740 毫克, 5.35 毫莫耳)與 6-(溴甲基)-1,1,4,4-四甲基-1,2,3,4-四氫萘(250 毫克, 0.89 毫莫耳)之二甲基甲醯胺(5 毫升)混合物於 100°C 下激烈攪拌 3 小時。混合物倒至 1 莫耳濃度鹽酸, 以乙酸乙酯萃取。有機溶液經 1 莫耳濃度鹽酸洗滌與蒸發。殘質經急驟層析純化(10-50% 乙酸乙酯之己烷溶液), 取所需溶離份蒸發, 溶於乙醇(5 毫升)中, 添加 1 莫耳濃度氫氧化鈉溶液(1.0 毫升)與 6 莫耳濃度氫氧化鈉溶液(1.0 毫升)。攪拌混合物一夜, 酸化, 以乙酸乙酯(x2)萃取, 合併之萃液經 1 莫耳濃度鹽酸洗滌, 乾燥與蒸發, 產生標題化合物(156 毫克, 35%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 13.07(br. s., 1 H), 7.24(dd, *J*=4.80, 3.28 Hz, 2 H), 6.98(dd, *J*=8.21, 1.39 Hz, 1 H), 4.93(s, 2 H), 4.66(t, *J*=11.87 Hz, 1 H), 4.13(d, *J*=5.56 Hz, 2 H), 2.19 - 2.36(m, 2 H), 1.79(d, *J*=12.63 Hz, 2 H), 1.62(s, 7 H), 1.01 - 1.37(m, 15 H)。

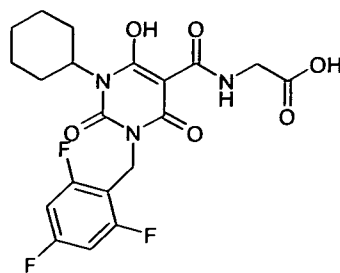
## 實例40



5 *N*-[({1-環己基-3-[(2,4-二甲基苯基)甲基]-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基}羰基)甘胺酸

取含 *N*-[(1-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基)羰基]甘胺酸乙酯(340 毫克, 1.0 毫莫耳)、碳酸鉀粉末(740 毫克, 5.35 毫莫耳)與 2,4-二甲基苄基溴(400 毫克, 2.0 毫莫耳)之二甲基甲醯胺(5 毫升)混合物於 100°C 下激烈攪拌 3 小時。混合物倒至 1 莫耳濃度鹽酸, 以乙酸乙酯萃取。有機溶液經 1 莫耳濃度鹽酸洗滌與蒸發。殘質經急驟層析純化(10-50%乙酸乙酯之己烷溶液), 取所需溶離份蒸發, 溶於乙醇(5 毫升)中, 添加 1 莫耳濃度氫氧化鈉溶液(1.0 毫升)與 6 莫耳濃度氫氧化鈉溶液(1.0 毫升)。攪拌混合物一夜, 酸化, 以乙酸乙酯(x2)萃取, 合併之萃液經 1 莫耳濃度鹽酸洗滌, 乾燥與蒸發, 產生標題化合物(173 毫克, 40%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 13.10(br. s., 1 H), 10.15(br. s., 1 H), 2.31(s, 3 H), 2.18 - 2.29(m, 5 H), 1.78(d, *J*=13.14 Hz, 2 H), 1.62(d, *J*=10.36 Hz, 3 H), 1.28(q, *J*=12.72 Hz, 2 H), 1.12(t, *J*=12.88 Hz, 1 H)。

## 實例41

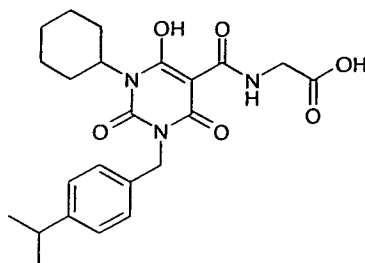


*N*-[(1-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-3-[(2,4,6-三氟苯基)甲基]-1,2,3,4-四氫-5-咪啉基}羰基)甘胺酸

取含 *N*-[(1-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-咪啉基)羰基]甘胺酸乙酯(340 毫克, 1.0 毫莫耳)、碳酸鉀粉末(740 毫克, 5.35 毫莫耳)與 2,4,6-三氟苄基溴(337 毫克, 1.5 毫莫耳)之二甲基甲醯胺(5 毫升)混合物於 100°C 下激烈攪拌 3 小時。混合物倒至 1 莫耳濃度鹽酸, 以乙酸乙酯萃取。有機溶液經 1 莫耳濃度鹽酸洗滌與蒸發。殘質經急驟層析純化(10-50%乙酸乙酯之己烷溶液), 取所需溶離份蒸發, 溶於乙醇(5 毫升)中, 添加 1 莫耳濃度氫氧化鈉溶液(1.0 毫升)與 6 莫耳濃度氫氧化鈉溶液(1.0 毫升)。攪拌混合物一夜, 酸化, 以乙酸乙酯(x2)萃取, 合併之萃液經 1 莫耳濃度鹽酸洗滌, 乾燥與蒸發, 產生標題化合物(240 毫克, 53%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 13.06(br. s, 1 H), 10.08(br. s, 1 H), 7.11 - 7.19(m, 2 H), 5.06(s, 2 H), 4.61(t, *J*=12.00 Hz, 1 H), 4.12(d, *J*=5.81 Hz, 2 H), 2.19 - 2.30(m, *J*=12.25, 12.25, 12.13, 2.53 Hz, 2 H), 1.78(d, *J*=12.88 Hz, 2 H), 1.59(t, *J*=13.01 Hz, 3 H), 1.28(q, *J*=12.88 Hz, 2 H),

1.06 - 1.17(m, 1 H)。

### 實例42

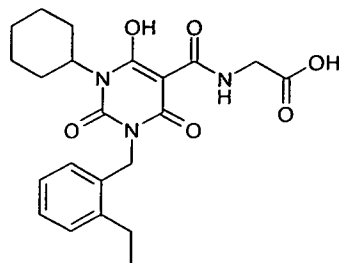


*N*-[(1-環己基-6-羥基-3-[[4-(1-甲基乙基)苯基]甲基]-2,4-二  
氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基)羰基]甘胺酸

取含 *N*-[(1-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-  
嘓啶基)羰基]甘胺酸乙酯(340 毫克, 1.0 毫莫耳)、碳酸鉀粉  
末(1.0 克, 7.24 毫莫耳)與 4-異丙基苄基氯(250 毫克, 1.5 毫  
莫耳)之二甲基乙醯胺(5 毫升)混合物於 100°C 下激烈攪拌 3  
小時。混合物倒至 1 莫耳濃度鹽酸, 以乙酸乙酯萃取。有機  
溶液經 1 莫耳濃度鹽酸洗滌與蒸發。殘質經急驟層析純化  
(10-50%乙酸乙酯之己烷溶液), 取所需溶離份蒸發, 溶於乙  
醇(5 毫升)中, 添加 1 莫耳濃度氫氧化鈉溶液(1.0 毫升)與 6  
莫耳濃度氫氧化鈉溶液(1.0 毫升)。攪拌混合物一夜, 酸化,  
以乙酸乙酯(x2)萃取, 合併之萃液經 1 莫耳濃度鹽酸洗  
滌, 乾燥與蒸發, 產生標題化合物(161 毫克, 36%)。<sup>1</sup>H  
NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 13.10(s, 1 H), 10.14(s, 1  
H), 7.16 - 7.24(m, 4 H), 4.95(s, 2 H), 4.64(t, *J*=11.37 Hz, 1  
H), 4.13(d, *J*=5.56 Hz, 2 H), 2.79 - 2.90(m, *J*=6.86, 6.86,

6.86, 6.86, 6.86, 6.86 Hz, 1 H), 2.20 - 2.32(m, 2 H), 1.78(d,  $J=12.88$  Hz, 2 H), 1.62(d,  $J=11.12$  Hz, 3 H), 1.22 - 1.34(m, 2 H), 1.09 - 1.20(m, 7 H)。

5 實例43



*N*-[({1-環己基-3-[(2-乙基苯基)甲基]-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基}羰基)甘胺酸

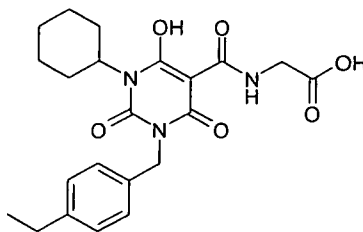
10 取含 *N*-[(1-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基)羰基]甘胺酸乙酯(680 毫克, 2.0 毫莫耳)、碳酸鉀粉末(2.0 克, 14.46 毫莫耳)與含 2-與 4-乙基苄基氯二者混合物(464 毫克, 3.0 毫莫耳)之二甲基乙醯胺(8.0 毫升)混合物於 100°C 下激烈攪拌 3 小時。混合物倒至 1 莫耳濃度鹽酸, 以

15 乙酸乙酯萃取。有機溶液經 1 莫耳濃度鹽酸洗滌與蒸發。殘質經製備性 HPLC 純化(80%乙腈-水-0.1%TFA), 產生 a)*N*-[({1-環己基-3-[(2-乙基苯基)甲基]-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基}羰基)甘胺酸乙酯(100 毫克, 11%)與

20 b)*N*-[({1-環己基-3-[(4-乙基苯基)甲基]-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基}羰基)甘胺酸乙酯(300 毫克, 33%)。取產物 a)溶於乙醇(5 毫升), 添加 1 莫耳濃度氫氧化鈉溶液

(1.0 毫升)與 6 莫耳濃度氫氧化鈉溶液(1.0 毫升)。攪拌混合物一夜，酸化，以乙酸乙酯(x2)萃取，合併之萃液經 1 莫耳濃度鹽酸洗滌，乾燥與蒸發，產生標題化合物(58 毫克，62%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) $\delta$ ppm 13.00(br. s., 1 H), 10.15(br. s., 1 H), 7.14 - 7.23(m, 2 H), 7.07 - 7.15(m, 1 H), 6.88(d, *J*=7.58 Hz, 1 H), 5.03(s, 2 H), 4.65(t, *J*=11.75 Hz, 1 H), 4.13(d, *J*=5.56 Hz, 2 H), 2.72(q, *J*=7.49 Hz, 2 H), 2.17 - 2.35(m, 2 H), 1.78(d, *J*=12.63 Hz, 2 H), 1.56 - 1.69(m, 3 H), 1.23 - 1.35(m, 2 H), 1.20(t, *J*=7.58 Hz, 3 H), 1.04 - 1.17(m, 1 H)。

#### 實例44



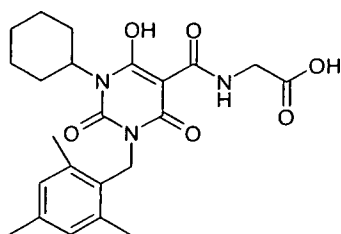
*N*-({1-環己基-3-[(4-乙基苯基)甲基]-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基}羰基)甘胺酸

取 *N*-({1-環己基-3-[(4-乙基苯基)甲基]-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基}羰基)甘胺酸乙酯(實例 43 產物 b)溶於乙醇(5 毫升)，添加 1 莫耳濃度氫氧化鈉溶液(1.0 毫升)與 6 莫耳濃度氫氧化鈉溶液(1.0 毫升)。攪拌混合物一夜，酸化，以乙酸乙酯(x2)萃取，合併之萃液經 1 莫耳濃度鹽酸洗滌，乾燥與蒸發，產生標題化合物(195 毫克，69%)。<sup>1</sup>H



NMR(400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$  ppm 13.13(br. s., 1 H), 10.15(s, 1 H), 7.18 - 7.24(m, 2 H), 7.13 - 7.18(m, 2 H), 4.95(s, 2 H), 4.64(t,  $J=11.62$  Hz, 1 H), 4.13(d,  $J=5.81$  Hz, 2 H), 2.56(q,  $J=7.58$  Hz, 2 H), 2.20 - 2.31(m, 2 H), 1.78(d,  $J=12.13$  Hz, 2 H), 1.61(d,  $J=10.36$  Hz, 3 H), 1.28(q,  $J=12.72$  Hz, 2 H), 1.06 - 1.17(m, 4 H)。

#### 實例45

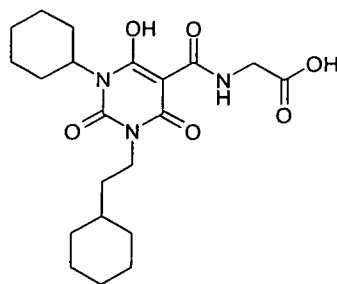


#### N-[(1-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-3-[(2,4,6-三甲基苯基)甲基]-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基}羰基)甘胺酸

取含 *N*-[(1-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基)羰基]甘胺酸乙酯(340 毫克, 1.0 毫莫耳)、碳酸鉀粉末(1.0 克, 7.24 毫莫耳)與 2,4,6-三甲基苄基氯(339 毫克, 1.5 毫莫耳)之二甲基乙醯胺(5 毫升)混合物於 100°C 下激烈攪拌 3 小時。混合物倒至 1 莫耳濃度鹽酸, 以乙酸乙酯萃取。有機溶液經 1 莫耳濃度鹽酸洗滌與蒸發。殘質經急驟層析純化(10-50%乙酸乙酯之己烷溶液), 取所需溶離份蒸發, 溶於乙醇(5 毫升)中, 添加 1 莫耳濃度氫氧化鈉溶液(1.0 毫升)與 6 莫耳濃度氫氧化鈉溶液(1.0 毫升)。攪拌混合物一夜, 酸化, 以乙酸乙酯(x2)萃取, 合併之萃液經 1 莫耳濃度鹽酸洗

滌，乾燥與蒸發，產生標題化合物(61 毫克，13%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δppm 13.07(s, 1 H), 10.07(s, 1 H), 6.77(s, 2 H), 4.99(s, 2 H), 4.59(t, *J*=12.00 Hz, 1 H), 4.08 - 4.14(m, 2 H), 2.21 - 2.29(m, 8 H), 2.14 - 2.20(m, 4 H), 1.77(d, *J*=12.63 Hz, 2 H), 1.52 - 1.64(m, 3 H), 1.27(q, *J*=12.88 Hz, 2 H), 1.05 - 1.17(m, 1 H)。

#### 實例46

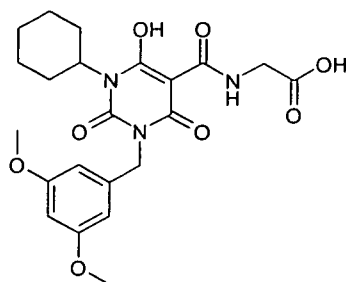


#### N-[(1-環己基-3-(2-環己基乙基)-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基]羰基}甘胺酸

取含 *N*-[(1-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基)羰基]甘胺酸乙酯(340 毫克，1.0 毫莫耳)、碳酸鉀粉末(1.0 克，7.24 毫莫耳)與 2-環己基乙基溴(287 毫克，1.5 毫莫耳)之二甲基乙醯胺(8 毫升)混合物於 100°C 下激烈攪拌 3 小時。混合物倒至 1 莫耳濃度鹽酸，以乙酸乙酯萃取。有機溶液經 1 莫耳濃度鹽酸洗滌與蒸發。殘質經急驟層析純化(10-50%乙酸乙酯之己烷溶液)，取所需溶離份蒸發，溶於乙醇(5 毫升)中，添加 1 莫耳濃度氫氧化鈉溶液(1.0 毫升)與 6 莫耳濃度氫氧化鈉溶液(1.0 毫升)。攪拌混合物一夜，酸

化，以乙酸乙酯(x2)萃取，合併之萃液經 1 莫耳濃度鹽酸洗滌，乾燥與蒸發。自甲苯中再結晶，產生標題化合物(180 毫克，42%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) $\delta$  ppm 10.15(br. s., *J*=5.43, 5.43 Hz, 1 H), 4.63(t, *J*=11.62 Hz, 1 H), 4.07 - 4.19(m, 2 H), 3.72 - 3.88(m, 2 H), 2.18 - 2.36(m, 2 H), 1.50 - 1.87(m, 10 H), 1.35 - 1.47(m, 2 H), 1.04 - 1.35(m, 7 H), 0.91(q, *J*=11.62 Hz, 2 H)。

## 實例47

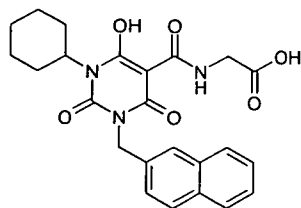


*N*-[(3-{[3,5-雙(甲基氧)苯基]甲基}-1-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基)羧基]甘胺酸

取含 *N*-[(1-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基)羧基]甘胺酸乙酯(340 毫克，1.0 毫莫耳)、碳酸鉀粉末(1.5 克，11 毫莫耳)與 3,5-二甲氧基苄基溴(300 毫克，1.3 毫莫耳)之二甲基乙醯胺(5 毫升)混合物於 100°C 下激烈攪拌 3 小時。混合物倒至 1 莫耳濃度鹽酸，以乙酸乙酯萃取。有機溶液經 1 莫耳濃度鹽酸洗滌與蒸發。殘質經急驟層析純化(10-50%乙酸乙酯之己烷溶液)，取所需溶離份蒸發，溶於乙醇(5 毫升)中，添加 1 莫耳濃度氫氧化鈉溶液(1.0 毫升)與 6

莫耳濃度氫氧化鈉溶液(1.0 毫升)。攪拌混合物一夜，酸化，以乙酸乙酯(x2)萃取，合併之萃液經 1 莫耳濃度鹽酸洗滌，乾燥與蒸發。自甲苯中再結晶，產生標題化合物(190 毫克，41%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) $\delta$  ppm 13.11(s, 1 H), 10.15(s, 1 H), 6.40(s, 3 H), 4.92(s, 2 H), 4.64(t, *J*=11.87 Hz, 1 H), 4.09 - 4.17(m, 2 H), 3.70(s, 6 H), 2.26(s, 2 H), 1.78(d, *J*=12.63 Hz, 2 H), 1.62(d, *J*=11.62 Hz, 3 H), 1.28(q, *J*=13.05 Hz, 2 H), 1.06 - 1.17(m, 1 H)。

10 實例48



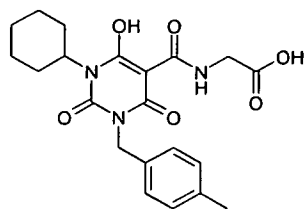
*N*-{[1-環己基-6-羥基-3-(2-萘基甲基)-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基]羰基}甘胺酸

15 取含 *N*-[(3-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基)羰基]甘胺酸乙酯(100 毫克，0.29 毫莫耳)、2-溴甲基萘(195 毫克，0.88 毫莫耳)及與聚合物結合之 2-第三丁基亞胺基-2-二乙基胺-1,3-二甲基-全氫-1,3,2-重氮磷(pol-BEMP, 0.88 毫莫耳)之 DMF(3 毫升)混合物於微波爐合成器  
20 中，於 120°C 下加熱 20 分鐘。冷卻後，混合物過濾，以二氯甲烷(3 x 3 毫升)洗滌固體。合併之濾液蒸發，經急驟層析法純化(乙酸乙酯-己烷)，得到所需酯中間物。酯粗產物溶於

乙醇(4 毫升)與 1M NaOH 水溶液(1 毫升)，攪拌溶液 2 小時，然後添加 1M HCl 水溶液，收集固體，以水(3 X 4 毫升)洗滌，真空乾燥一夜，產生標題化合物(77 毫克，29%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ ppm 1.13 - 1.42(m, 4 H) 1.56 - 1.72(m, 3 H) 1.77 - 1.90(m, 2 H) 2.26-2.44(m, 2 H) 4.24(dd, *J*=2.2, 5.7 Hz, 2 H) 4.64 - 4.84(m, 1 H) 5.24(s, 2 H) 7.40 - 7.50(m, 2 H) 7.55(dt, *J*=2.1, 8.3 Hz, 1 H) 7.75 - 7.90(m, 4 H) 10.21 - 10.34(m, 1 H)。

10

## 實例49



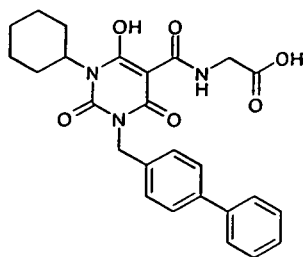
*N*-({1-環己基-6-羥基-3-[(4-甲基苄基)甲基]-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基}羰基)甘胺酸

15

依實例 48 說明之製法，但改用 4-甲基苄基溴替代 2-溴甲基苄基，製得標題化合物，產率 27%(67 毫克)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ ppm 1.10 - 1.43(m, 4 H) 1.52 - 1.72(m, 3 H) 1.76 - 1.93(m, 2 H) 2.20 - 2.43(m, 5 H) 4.22(dd, *J*=3.4, 5.7 Hz, 2 H) 4.64 - 4.82(m, 1 H) 5.04(s, 2 H) 7.06 - 7.16(m, 2 H) 7.29 - 7.36(m, 2 H) 10.15 - 10.36(m, 1 H)。

20

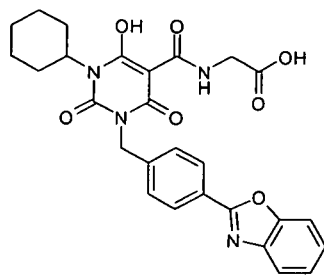
## 實例50



*N*-[(3-((4-聯苯基甲基)-1-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-咪啉基)羧基}甘胺酸

依實例 48 說明之製法，但改用 4-溴甲基聯苯替代 2-溴甲基萘，製得標題化合物，產率 17%(48 毫克)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ ppm 1.13 - 1.45(m, 3 H) 1.55 - 1.75(m, 3 H) 1.76 - 1.91(m, 2 H) 2.24 - 2.46(m, 2 H) 4.23(dd, *J*=3.4, 5.7 Hz, 2 H) 4.62 - 4.92(m, 1 H) 5.12(s, 2 H) 5.42 - 5.97(m, 2 H) 7.29 - 7.38(m, 1 H) 7.38 - 7.46(m, 2 H) 7.46 - 7.61(m, 6 H) 10.14 - 10.42(m, 1 H)。

## 實例51

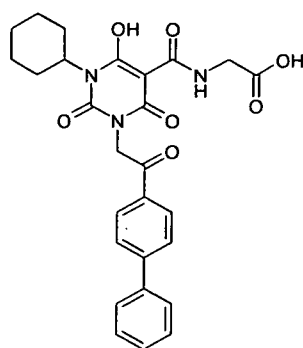


*N*-[(3-((4-(1,3-苯并呋唑-2-基)苯基)甲基)-1-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-咪啉基)羧基]甘胺酸

依實例 48 說明之製法，但改用 2-[4-(溴甲基)苯基]-1,3-苯并呋唑替代 2-溴甲基萘，製得標題化合物，產率 10%(30

毫克)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 1.11 - 1.42(m, 3 H) 1.57 - 1.72(m, 3 H) 1.74 - 1.91(m, 2 H) 2.27 - 2.43(m, 2 H) 4.16(dd, *J*=3.4, 5.7 Hz, 2 H) 4.67-4.95(m, 3 H) 5.09-5.23(m, 2 H) 7.32-7.42(m, 3 H) 7.53-7.62(m, 3 H) 7.74-7.79(m, 1 H) 8.18-8.27(m, 1 H) 10.22-10.42(m, 1 H)。

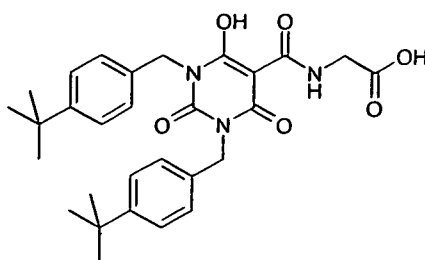
## 實例52



10 *N*-({3-[2-(4-聯苯基)-2-氧基乙基]-1-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基}羰基)甘胺酸

依實例 48 說明之製法，但改用 2-溴-4'-苯基乙醯苯替代  
 2-溴甲基萘，製得標題化合物，產率 8%(24 毫克)。<sup>1</sup>H  
 15 NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ ppm 1.11 - 1.27(m, 1 H) 1.27 -  
 1.43(m, 2 H) 1.59 - 1.78(m, 3 H) 1.78 - 1.20(m, 2 H) 2.25 -  
 2.43(m, 2 H) 4.15 - 4.31(m, 2 H) 4.62 - 4.87(m, 1 H) 5.36 -  
 5.42(m, 2 H) 7.39 - 7.45(m, 1 H) 7.45 - 7.53(m, 2 H) 7.61 -  
 7.67(m, 2 H) 7.69 -7.76(m, 2 H) 8.08(d, *J*=8.3 Hz, 2 H)  
 20 10.07 - 10.42(m, 1 H)。

## 實例53



*N*-[(1,3-雙{[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]甲基}-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基)羰基]甘胺酸

53a) *N,N'*-雙{[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]甲基}脲。添加二光氣(725微升, 6.0毫莫耳)至室溫與氮蒙氣下, 含4-第三丁基苄基胺(880微升, 5.0毫莫耳)之乙酸乙酯(20毫升)溶液中。有固體沉澱, 然後加熱混合物至70°C, 直到固體溶解為止。攪拌1小時後, 添加4-第三丁基苄基胺(880微升, 5.0毫莫耳), 攪拌混合物2小時。添加二異丙基乙基胺(1.0毫升, 5.75微升), 攪拌混合物1小時, 以1莫耳濃度鹽酸洗滌, 乾燥與蒸發成油狀物, 靜置一夜後即固化, 產生標題化合物(710毫克, 40%)。 <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)δ ppm 7.30 - 7.38(m, 4 H), 7.17(d, *J*=8.34 Hz, 4 H), 6.34(t, *J*=5.94 Hz, 2 H), 4.18(d, *J*=5.81 Hz, 4 H), 1.27(s, 18 H)。

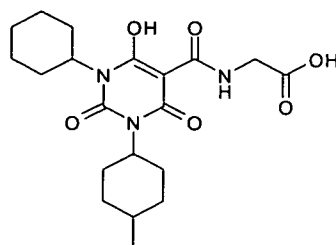
53b) 1,3-雙{[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]甲基}-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-嘓啶三酮。添加丙二醯二氯(195微升, 2.0毫莫耳)至含*N,N'*-雙{[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]甲基}脲之二氯甲烷(80毫升)攪拌溶液中, 混合物於回流下加熱



2小時。混合物經1莫耳濃度鹽酸洗滌，經急驟層析法純化(0-30%乙酸乙酯之己烷溶液)，產生標題化合物(700毫克，84%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) $\delta$  ppm 7.29 - 7.35(m, 4 H), 7.21 - 7.29(m, 4 H), 4.87(s, 4 H), 3.86 - 3.93(s, 2 H), 1.25(s, 18 H)。

53c) *N*-[(1,3-雙{[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]甲基}-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基)羰基]甘胺酸。取含1,3-雙{[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]甲基}-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-嘓啶三酮(700毫克，1.66毫莫耳)與二異丙基乙基胺(574微升，3.32毫莫耳)之混合物於二氯甲烷(50毫升)中攪拌，以異氰酸基乙酸乙酯(202微升，1.8毫莫耳)處理。攪拌混合物5小時後，加溫至反應完全。混合物經1莫耳濃度鹽酸洗滌，蒸發，溶於乙醇-6莫耳濃度氫氧化鈉溶液，攪拌及溫和加熱至完全水解。混合物酸化，以乙酸乙酯萃取。萃液蒸發，自乙醇水溶液中得到固體，產生標題化合物(700毫克，81%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) $\delta$  ppm 9.67(s, 1 H), 7.24 - 7.30(m, 4 H), 7.16(d, *J*=8.59 Hz, 4 H), 4.94(s, 4 H), 3.42(d, *J*=4.04 Hz, 2 H), 1.25(s, 18 H)。

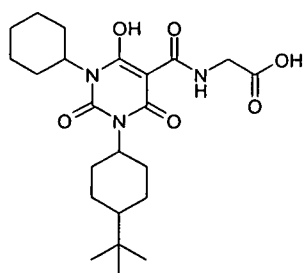
#### 實例54



N-[[1-環己基-6-羥基-3-(4-甲基環己基)-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基]羰基}甘胺酸

取含異氰酸環己基酯(1252 毫克, 10 毫莫耳)之二氯甲烷(20 毫升)溶液滴加至含 4-甲基環己基胺(1132 毫克, 10 毫莫耳)之二氯甲烷(100 毫升)溶液中。於室溫下攪拌溶液 2 小時後, 蒸發溶劑, 殘質溶於含丙二醯氯(10 毫莫耳)之二氯甲烷(10 毫升)中。混合物於微波爐合成器中加熱(80°C/20 分鐘)。蒸發所有溶劑, 殘質溶於含異氰酸基乙酸乙酯(10 毫莫耳)之氯仿(10 毫升)中後, 混合物於室溫下攪拌 2 小時。蒸發溶劑, 殘質經急驟層析純化(乙酸乙酯-己烷), 得到酯中間物。酯溶於乙醇(4 毫升)與 1M NaOH 水溶液(1 毫升)混合物中。攪拌溶液 2 小時, 添加 1M HCl 水溶液中和。收集固體, 以水(3 X 4 毫升)洗滌, 真空乾燥一夜, 產生標題化合物(443 毫克, 11%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ ppm 0.85 - 0.96(m, 2 H) 1.10 - 1.13(m, 3 H) 1.16 - 1.50(m, 6 H), 1.53 - 1.72(m, 6 H) 1.73 - 1.89(m, 3 H) 2.25 - 2.47(m, 3 H) 2.50 - 2.66(m, 1 H) 4.01 - 4.08(m, 1 H) 4.23(d, *J*=5.8 Hz, 1 H) 4.60 - 4.82(m, 2 H) 10.25 - 10.36(m, 1 H)。

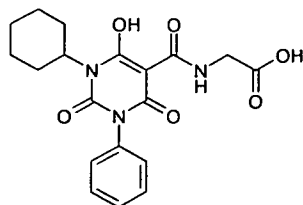
實例 55



*N*-[*(1*-環己基-3-[4-(1,1-二甲基乙基)環己基]-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基)羰基]甘胺酸

依實例 54 說明之製法，但改用 4-第三丁基環己基胺替代 4-甲基環己基胺，製得標題化合物，產率 21%(931 毫克)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 0.77 - 0.94(m, 13 H) 1.03 - 1.45(m, 6 H) 1.45 - 1.77(m, 5 H) 1.77 - 1.97(m, 3 H) 2.18 - 2.48(m, 3 H) 4.01 - 4.10(m, 1 H) 4.24(d, *J*=5.6 Hz, 1 H) 4.58 - 4.82(m, 2 H) 10.26 - 10.36(m, 1 H)。

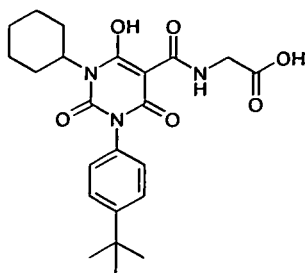
實例 56



*N*-[*(1*-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-3-苯基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基)羰基]甘胺酸

依實例 54 說明之製法，但改用苯胺替代 4-甲基環己基胺，製得標題化合物，產率 5%(198 毫克)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1.02 - 1.46(m, 5 H) 1.54 - 1.78(m, 3 H) 1.78 - 1.98(m, 2 H) 2.26 - 2.47(m, 2 H) 4.21(dd, *J*=5.8, 19 Hz, 2 H) 4.69 - 4.87(m, 1 H) 7.16 - 7.31(m, 2 H) 7.40 - 7.46(m, 3 H) 10.06 - 10.42(m, 1 H)。

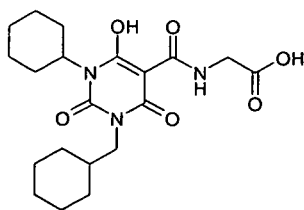
## 實例57



5 N-({1-環己基-3-[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基}羰基)甘胺酸

● 依實例 54 說明之製法，但改用 4-第三丁基苯胺替代 4-甲基環己基胺，製得標題化合物，產率 7%(321 毫克)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ ppm 1.09 - 1.24(m, 1 H) 1.26 - 1.43(m, 13 H) 1.58 - 1.77(m, 3 H) 1.78 - 1.91(m, 2 H) 2.27 - 2.49(m, 2 H) 4.22(dd, *J*=14.7, 20.2 Hz, 2 H) 4.68 - 4.88(m, 1 H) 7.16(dd, *J*=8.6, 14.4 Hz, 2 H) 7.51(dd, *J*=14.4 Hz, 2 H) 10.10 - 10.42(m, 1 H)。

## 實例58

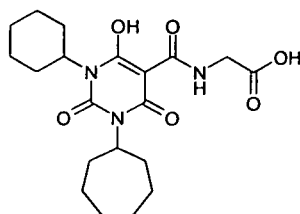


15 N-{{1-環己基-3-(環己基甲基)-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基}羰基}甘胺酸

依實例 54 說明之製法，但改用環己基甲基胺替代 4-甲

基環己基胺，製得標題化合物，產率 22%(442 毫克)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) $\delta$  ppm 0.85 - 1.11(m, 2 H) 1.11 - 1.28(m, 5 H) 1.28 - 1.48(m, 2 H) 1.55 - 1.79(m, 10 H) 1.79 - 1.91(m, 2 H) 2.35(dq,  $J=3.0, 12.4$  Hz, 2 H) 3.76(d,  $J=1.4, 7.2$  Hz, 2 H) 4.24(dd,  $J=3.0, 7.2$  Hz, 2 H) 4.65 - 4.83(m, 1 H) 10.17 - 10.33(m, 1 H)。

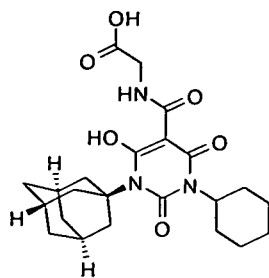
## 實例59



N-[(3-環庚基-1-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基)羰基]甘胺酸

依實例 54 說明之製法，但改用環庚基胺替代 4-甲基環己基胺，製得標題化合物，產率 29%(583 毫克)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$  ppm 1.03 - 1.19(m, 2 H) 1.19 - 1.34(m, 3 H) 1.34 - 1.84(m, 14 H) 2.14 - 2.36(m, 4 H) 3.17(s, 1 H) 4.06(d,  $J=5.6$  Hz, 2 H) 4.56 - 4.71(m, 1 H) 4.73 - 4.89(m, 1 H) 10.11 - 10.23(m, 1 H)。

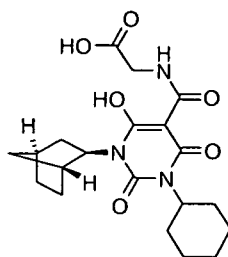
## 實例60



*N*-[(3-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-1-三環[3.3.1.1]<sup>3,7</sup>]癸-1-基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基)羧基]甘胺酸

5 依實例 54 說明之製法，但改用 1-金剛烷胺鹽酸鹽替代 4-甲基環己基胺，製得標題化合物，產率 3%(66 毫克)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ ppm 1.12 - 1.43(m, 4 H) 1.54 - 1.88(m, 12 H) 2.03 - 2.20(m, 3 H) 2.23 - 2.28(m, 2 H) 2.45 - 2.57(m, 6 H) 4.21(d, *J*=5.8 Hz, 2 H) 4.50 - 4.70(m, 1 H) 10.16 - 10.31(m, 1 H)。

## 實例61

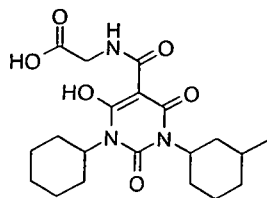


15 *N*-({1-[(1*R*,2*R*,4*S*)-雙環[2.2.1]庚-2-基]-3-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基}羧基)甘胺酸

依實例 54 說明之製法，但改用外旋 2-胺基原冰片烷替代 4-甲基環己基胺，製得標題化合物，產率 30%(604 毫克)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)δ ppm 0.96 - 1.34(m, 9

H) 1.35 - 1.67(m, 6 H) 1.67 - 1.84(m, 3 H) 2.20 - 2.36(m, 4 H) 4.01(d,  $J=5.6$  Hz, 2 H) 4.55 - 4.72(m, 2 H) 10.11 - 10.20(m, 1 H)。

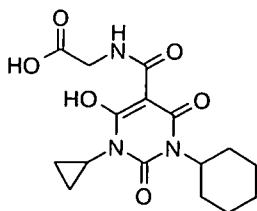
5 實例62



N-[[1-環己基-6-羥基-3-(3-甲基環己基)-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基]羰基}甘胺酸

10 依實例 54 說明之製法，但改用 3-甲基環己基胺替代 4-甲基環己基胺，製得標題化合物，產率 41%(836 毫克)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 0.89(d,  $J=6.6$  Hz, 3 H) 0.97 - 1.48(m, 8 H) 1.49 - 1.67(m, 6 H) 1.69 - 1.86(m, 3 H) 2.08 - 2.37(m, 4 H) 4.06(d,  $J=5.6$  Hz, 2 H) 4.55 - 4.76(m, 2 H) 10.12 - 10.26(m, 1 H)。

實例63

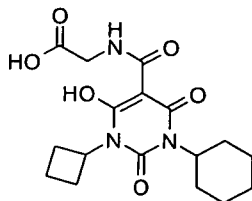


N-[(3-環己基-1-環丙基-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基)羰基]甘胺酸

依實例 54 說明之製法，但改用環丙基胺替代 4-甲基環己基胺，製得標題化合物，產率 20%(351 毫克)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ ppm 0.95 – 1.08(m, 1 H), 1.12 – 1.28(m, 4H), 1.29 – 1.42(m, 1 H), 1.57 – 1.80(m, 6 H), 1.80 – 1.89(m, 1 H), 2.28 – 2.42(m, 2 H), 3.76(d, *J*=7.1 Hz, 2 H), 4.24(dd, *J*=5.6, 3.5 Hz, 2 H), 4.66 – 4.82(m, 1 H), 10.21 – 10.31(m, 1 H)。

10

實例 64



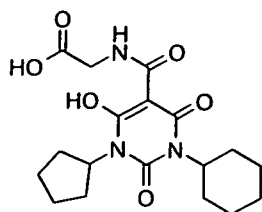
N-[(1-環丁基-3-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基)羰基]甘胺酸

依實例 54 說明之製法，但改用環丁基胺替代 4-甲基環己基胺，製得標題化合物，產率 23%(424 毫克)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ ppm 1.14-1.46(m, 4 H) 1.56 - 1.98(m, 7 H) 2.14 - 2.46(m, 4 H) 2.80 - 3.00(m, 2 H) 4.24(d, *J*=5.6 Hz, 2 H) 4.58 - 4.83(m, 1 H) 5.08 - 5.33(m, 2 H) 10.22 - 10.32(m, 1 H)。

20



## 實例65



5 N-[(3-環己基-1-環戊基-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓  
啖基)羧基]甘胺酸

## 方法1

65.1 依實例 54 說明之一般製法，但改用環戊基胺替代 4-甲  
 基環己基胺，製得標題化合物，產率 19%(357 毫克)。

10 <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ ppm 1.14 - 1.45(m, 4 H)  
 1.52 - 1.73(m, 5 H) 1.75 - 2.00(m, 7 H) 2.00 - 2.16(m,  
 2 H) 2.24 - 2.43(m, 2 H) 4.24(dd, *J*=1.3, 5.8 Hz, 2 H)  
 4.64 - 4.82(m, 1 H) 5.11 - 5.38(m, 1 H) 10.23 -  
 10.35(m, 1 H)。

## 方法2

20 65.2a) 1-環己基-3-環戊基-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-嘓啖三酮。取異  
 氰酸環己基酯(14.7克，117.34毫莫耳)之二氯甲烷  
 (500毫升)溶液於氫氣下經環戊基胺(11.58毫升，  
 117.34毫莫耳)之二氯甲烷(300毫升)混合物處理，攪  
 拌一夜，留下脲之濃稠懸浮液。添加丙二醯二氯  
 (12.55毫升，129毫莫耳)之二氯甲烷(200毫升)溶液，

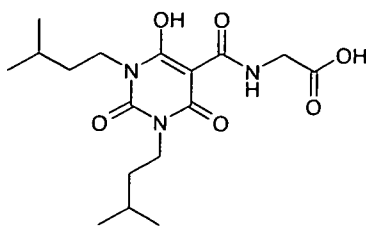
混合物於溫和回流下加熱3.5小時。混合物經1莫耳濃度鹽酸(x2)洗滌，乾燥與蒸發。自乙醇中結晶，母液經急驟層析法(己烷至乙酸乙酯)，產生標題化合物(18.9克，58%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) $\delta$  ppm 4.96 - 5.12(m, 1 H), 4.46(tt, *J*=12.13, 3.54 Hz, 1 H), 3.69(s, 2 H), 2.15(ddd, 2 H), 1.67 - 2.00(m, 8 H), 1.41 - 1.66(m, 5 H), 1.27(m, 2 H), 1.11(m, 1 H)。

65.2b) *N*-[(1-環己基-3-環戊基-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基)羰基]甘胺酸。添加異氰酸基乙酸乙酯(8.33毫升，74.3毫莫耳)至含1-環己基-3-環戊基-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-嘓啶三酮(18.8克，67.54毫莫耳)與二異丙基乙基胺(23.53毫升，135.08毫莫耳)之二氯甲烷(800毫升)混合物中，攪拌2小時。添加前一次操作之反應混合物(約占25%)。合併之反應混合物經2莫耳濃度鹽酸(2 x 1.0升)洗滌與蒸發。殘質溶於乙醇(200毫升)，以3.0莫耳濃度氫氧化鈉(100毫升)處理。攪拌混合物2小時。添加乙酸乙酯(500毫升)，混合物經6莫耳濃度鹽酸(200毫升)酸化，加水(500毫升)，分層。水層經乙酸乙酯(500毫升)萃取，有機溶液經1莫耳濃度鹽酸洗滌。有機溶液經乾燥與蒸發成固體殘質，自乙酸(300毫升)中結晶，產生標題化合物(15.5克，49%)。Mp 222-224°C。 <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) $\delta$  ppm 13.08(s, 1 H), 10.17(t, *J*=5.43 Hz, 1 H), 5.08 - 5.33(m, 1 H), 4.63(t, *J*=12.25 Hz, 1 H),

4.12(d,  $J=5.81$  Hz, 2 H), 2.18 - 2.36(m, 2 H), 1.93 - 2.06(m, 2 H), 1.69 - 1.91(m, 6 H), 1.46 - 1.68(m, 5 H), 1.28(q,  $J=12.88$  Hz, 2 H), 1.12(q,  $J=13.05$  Hz, 1 H)。

5

## 實例66



*N*-[[6-羥基-1,3-雙(3-甲基丁基)-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基]羰基}甘胺酸

10

66a) *N,N'*-雙(3-甲基丁基)脲。添加異戊基胺(1.4毫升, 12毫莫耳)至含[1,3]間氧硫雜戊烯[4,5-*b*]吡啶-2-酮(765毫克, 5.0毫莫耳)之乙酸乙酯(15毫升)溶液中。攪拌混合物2小時, 收集固體, 以乙酸乙酯洗滌與乾燥, 產生標題化合物(1.1克, 91%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 氯仿-*d*) $\delta$  ppm 4.86(br. s, 2 H), 3.20(td,  $J=7.33, 5.81$  Hz, 4 H), 1.61 - 1.72(m,  $J=13.39, 6.69, 6.69, 6.69, 6.69$  Hz, 2 H), 1.40 - 1.48(m, 4 H), 0.93(d,  $J=6.57$  Hz, 12 H)。

15

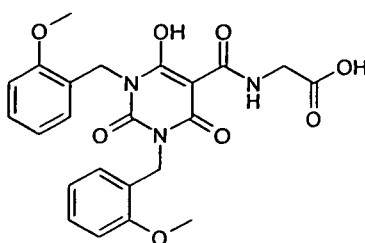
66b) 1,3-雙(3-甲基丁基)-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-嘓啶三酮。添加乙基丙二醯氯(768微升, 6.0毫莫耳)至含*N,N'*-雙(3-甲基丁基)脲(1.1克, 5.5毫莫耳)之氯仿(70毫升)溶液中, 混合物於70°C下攪拌2小時。混合物經1毫莫耳濃度鹽酸洗

20

滌，乾燥與蒸發，產生3-((3-甲基丁基){[(3-甲基丁基)胺基]羰基}胺基)-3-氧基丙酸乙酯。取此中間物溶於乙醇(30毫升)、DBU(900微升，6毫莫耳)中，加熱至70°C5分鐘。混合物冷卻，以乙酸乙酯稀釋，經1莫耳濃度鹽酸洗滌，乾燥與蒸發，產生標題化合物(1.2克，81%)。  $^1\text{H NMR}(400\text{ MHz, DMSO-}d_6)\delta$  ppm 3.65 - 3.78(m, 3 H), 1.56(dt,  $J=20.02, 13.33, 6.57$  Hz, 1 H), 1.32 - 1.44(m, 2 H), 0.90(d,  $J=6.57$  Hz, 6 H)。

66c) N-[[6-羥基-1,3-雙(3-甲基丁基)-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基]羰基]甘胺酸。取含1,3-雙(3-甲基丁基)-2,4,6(1H,3H,5H)-嘧啶三酮(1.2克，4.47毫莫耳)與二異丙基乙基胺(1.56毫升，8.94毫莫耳)之混合物於二氯甲烷(30毫升)中攪拌，以異氰酸基乙酸乙酯(501微升，4.47毫莫耳)處理。攪拌混合物5小時，以1莫耳濃度鹽酸(x2)洗滌，蒸發，溶於乙醇-6莫耳濃度氫氧化鈉，攪拌一夜。混合物酸化，以乙酸乙酯(x2)萃取。萃液經1莫耳濃度鹽酸洗滌，蒸發，乾燥與蒸發。標題化合物自乙酸中再結晶(430毫克，26%)。  $^1\text{H NMR}(400\text{ MHz, DMSO-}d_6)\delta$  ppm 13.09(br. s, 1 H), 10.11(s, 1 H), 4.09 - 4.16(m, 2 H), 3.77 - 3.86(m, 4 H), 1.51 - 1.62(dt,  $J=13.29, 6.59, 6.59, 6.59$  Hz, 2 H), 1.42(q,  $J=7.07$  Hz, 4 H), 0.91(d,  $J=6.57$  Hz, 12 H)。

## 實例67



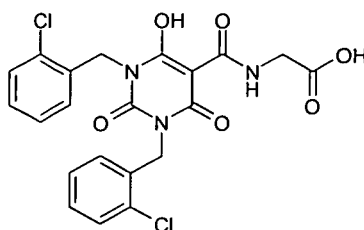
5 *N*-[(6-羥基-1,3-雙{[2-(甲基氧)苯基]甲基}-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基)羰基]甘胺酸

● 67a) 1,3-雙{[2-(甲基氧)苯基]甲基}-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-嘓啶三  
 酮。添加異氰酸2-甲氧基苄基酯(923微升，6.0毫莫耳)  
 至含2-甲氧基苄基胺(775微升，6.0毫莫耳)之氯仿(100  
 毫升)溶液中，攪拌混合物1小時。添加乙基丙二醯氯  
 10 (768微升，6.0毫莫耳)，加熱混合物至70°C 2小時。添  
 加DBU(1.0毫升)，再加熱混合物1小時。混合物冷卻，  
 經1莫耳濃度鹽酸(x2)洗滌，乾燥與蒸發。於乙醚中磨  
 製，得到標題化合物固體(1.65克，75 <sup>1</sup>H NMR(400  
 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)δ ppm 7.22(t, 2 H), 7.15(d, *J*=7.58 Hz,  
 2 H), 6.98(d, *J*=7.58 Hz, 2 H), 6.86(t, 2 H), 4.88(s, 4  
 15 H), 3.81(s, 6 H), 3.79 - 3.80(s, 2 H)。

● 67b) *N*-[(6-羥基-1,3-雙{[2-(甲基氧)苯基]甲基}-2,4-二氧基-  
1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基)羰基]甘胺酸。取含1,3-雙{[2-  
 (甲基氧)苯基]甲基}-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-嘓啶三酮(1.64  
 20 克，4.45毫莫耳)與二異丙基乙基胺(1.56毫升，8.94毫  
 莫耳)之混合物於二氯甲烷(30毫升)中攪拌，以異氰酸基  
 乙酸乙酯(500微升，4.45毫莫耳)處理。攪拌混合物5小

時，以1莫耳濃度鹽酸(x2)洗滌，蒸發，溶於乙醇-6莫耳濃度氫氧化鈉與攪拌一夜。混合物酸化，以乙酸乙酯(x2)萃取。萃液經1莫耳濃度鹽酸洗滌，乾燥與蒸發。標題化合物自乙酸乙酯中再結晶(1.0克，48%)。 <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) $\delta$  ppm 12.51(br. s., 1 H), 10.11(t, *J*=4.93 Hz, 1 H), 7.20 - 7.28(m, 2 H), 7.00(d, *J*=7.83 Hz, 2 H), 6.86 - 6.96(m, 4 H), 5.00(s, 4 H), 4.10 - 4.18(m, 2 H), 3.82(s, 6 H)。

10 實例68



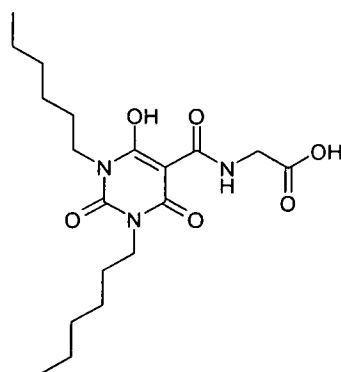
*N*-({1,3-雙[(2-氯苄基)甲基]-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基}羰基)甘胺酸

15 68a) 1,3-雙[(2-氯苄基)甲基]-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-嘓啶三酮。添加異氰酸2-氯苄基酯(875微升，6.0毫莫耳)至含2-氯苄基胺(725微升，6.0毫莫耳)之氯仿(100毫升)溶液中，攪拌混合物1小時。添加乙基丙二醯氯(768微升，6.0毫莫耳)，加熱混合物至70°C 2小時。添加DBU(1.0毫升)，  
20 再加熱混合物1小時。混合物冷卻，經1莫耳濃度鹽酸(x2)洗滌，乾燥與蒸發成油狀物(2.0克，88%)。 <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) $\delta$  ppm 7.45 - 7.49(m, 2 H),

7.40 - 7.45(m, 2 H), 7.28 - 7.32(m, 4 H), 4.98(s, 4 H),  
4.02(s, 2 H)。

68b) *N*-({1,3-雙[(2-氯苯基)甲基]-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基}羰基)甘胺酸。取含1,3-雙[(2-氯苯基)甲基]-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-嘓啶三酮(2.0克, 5.3毫莫耳)與二異丙基乙基胺(1.85毫升, 10.6毫莫耳)之混合物於二氯甲烷(35毫升)中攪拌, 以異氰酸基乙酸乙酯(594微升, 5.3毫莫耳)處理。攪拌混合物5小時, 以1莫耳濃度鹽酸(x2)洗滌, 蒸發, 溶於乙醇- 6莫耳濃度氫氧化鈉與攪拌一夜。混合物酸化, 以乙酸乙酯(x2)萃取。萃液經1莫耳濃度鹽酸洗滌, 乾燥與蒸發。標題化合物自乙酸乙酯中再結晶(1.59克, 62%)。 <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)δ ppm 13.06(br. s., 1 H), 10.13(s, 1 H), 7.41 - 7.60(m, 2 H), 7.30(dd, *J*=5.81, 3.28 Hz, 4 H), 7.21(dd, *J*=5.31, 3.79 Hz, 2 H), 5.09(s, 4 H), 4.15(s, 2 H)。

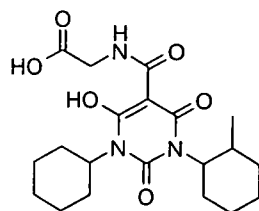
### 實例69



*N*-[(1,3-二己基-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基)羰基]甘胺酸

添加異氰酸己基酯(728 微升, 5.0 毫莫耳)至含正己基胺(660 微升, 5.0 毫莫耳)之二氯甲烷(100 毫升)溶液, 攪拌混合物 1 小時。添加丙二醯二氯(486 微升, 5.0 毫莫耳), 加熱混合物至溫和回流 1 小時。混合物經 1 莫耳濃度鹽酸(x2)洗滌, 乾燥與蒸發。殘質再溶於二氯甲烷(50 毫升)與二異丙基乙基胺(1.73 毫升, 10 毫莫耳), 混合物經異氰酸基乙酸乙酯(561 微升, 5.0 毫莫耳)處理。攪拌一夜後, 混合物經 1 莫耳濃度鹽酸洗滌, 乾燥及蒸發。殘質溶於乙醇(5 毫升), 以 6 莫耳濃度氫氧化鈉(2.0 毫升)處理。攪拌混合物 1 小時, 酸化, 以乙酸乙酯萃取。有機溶液經 1 莫耳濃度鹽酸洗滌, 乾燥及蒸發。粗產物於己烷中形成漿物, 產生標題化合物(890 毫克, 45%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) $\delta$ ppm 13.10(br. s, 1 H), 10.10(t, *J*=4.80 Hz, 1 H), 4.13(d, *J*=5.81 Hz, 2 H), 3.75 - 3.84(m, 4 H), 1.53(s, 4 H), 1.26(s, 12 H), 0.82 - 0.90(m, 6 H)。

實例 70



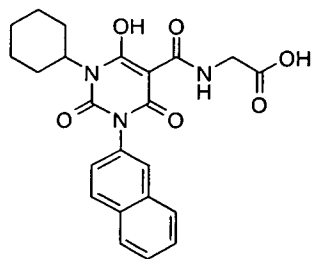
20



N-[[1-環己基-6-羥基-3-(2-甲基環己基)-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基]羰基}甘胺酸

依實例 54 說明之製法，但改用 2-甲基環己基胺替代 4-甲基環己基胺，製得標題化合物，產率 19%(390 毫克)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ ppm 0.68 - 0.84(m, 3 H) 1.14 - 1.43(m, 8 H) 1.53 - 1.76(m, 5 H) 1.76 - 1.90(m, 4 H) 2.14 - 2.43(m, 3 H) 4.18 - 4.27(m, 2 H) 4.38 - 4.54(m, 1 H) 4.62 - 4.87(m, 2 H) 10.21 - 10.43(m, 1 H)。

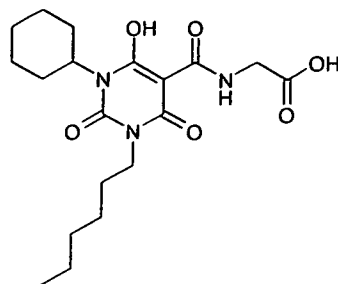
10 實例71



N-[[1-環己基-6-羥基-3-(2-萘基)-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基]羰基}甘胺酸

15 依實例 54 說明之製法，但改用 2-胺基萘替代 4-甲基環己基胺，製得標題化合物，產率 0.6%(12.9 毫克)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 1.04 - 1.19(m, 1 H) 1.27 - 1.46(m, 2 H) 1.57 - 1.93(m, 6 H) 2.26 - 2.48(m, 2 H) 4.06 - 4.21(m, 1 H) 4.23(d, *J*=5.6 Hz, 1 H) 4.72 - 4.91(m, 1 H) 20 7.39(dd, *J*=1.0, 7.3 Hz, 1 H) 7.47 - 7.65(m, 4 H) 7.84 - 8.03(m, 2 H) 10.21(t, *J*=5.6 Hz, 1 H)。

## 實例72

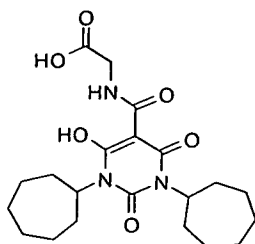


N-[(1-環己基-3-己基-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基)羧基]甘胺酸

5 添加異氰酸環己基酯(635 微升，5.0 毫莫耳)至正-己基  
 胺(660 微升，5.0 毫莫耳)之二氯甲烷(100 毫升)溶液中，攪  
 拌混合物 1 小時。添加丙二醯二氯(486 微升，5.0 毫莫耳)，  
 加熱混合物至溫和回流 1 小時。混合物經 1 莫耳濃度鹽酸  
 10 (x2)洗滌，乾燥與蒸發。殘質再溶於二氯甲烷(50 毫升)與二  
 異丙基乙基胺(1.73 毫升，10 毫莫耳)，混合物經異氰酸基乙  
 酸乙酯(561 微升，5.0 毫莫耳)處理。攪拌一夜後，混合物經  
 1 莫耳濃度鹽酸洗滌，乾燥及蒸發。殘質溶於乙醇(5 毫升)，  
 以 6 莫耳濃度氫氧化鈉(2.0 毫升)處理。攪拌混合物 1 小時，  
 15 酸化，以乙酸乙酯萃取。有機溶液經 1 莫耳濃度鹽酸洗滌，  
 乾燥與蒸發成褐色油狀物。粗產物於己烷中，靜置於冷凍庫  
 中一夜，產生一些固體。母液濃縮，經製備性 HPLC 純化  
 (乙腈-水-0.1% TFA)，再產生產物，與前一份產物固體合  
 併，自乙醇-水中再結晶，產生標題化合物(480 毫克，  
 20 24%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) $\delta$  ppm 13.09(br. s., 1  
 H), 10.15(t, *J*=5.56 Hz, 1 H), 4.53 - 4.73(m, 1 H), 4.05 -

4.18(m, 2 H), 3.78(t, 2 H), 2.16 - 2.36(m, 2 H), 1.79(d,  $J=12.38$  Hz, 2 H), 1.42 - 1.71(m, 5 H), 1.26(s, 8 H), 1.03 - 1.19(m, 1 H), 0.79 - 0.92(m, 3 H)。

5 實例73

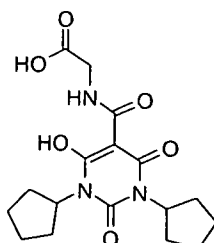


N-[(1,3-二環庚基-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基)羰基]甘胺酸

10 依實例 54 說明之製法，但改用環庚基胺替代 4-甲基環己基胺，及改用異氰酸環庚基酯替代異氰酸環己基酯，製得標題化合物，產率 7%(142.6 毫克)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$  ppm 1.19 - 1.36(m, 2 H) 1.37 - 1.92(m, 17 H) 2.20 - 2.42(m, 6 H) 4.15(d,  $J=5.8$  Hz, 2 H) 4.69 - 5.03(m, 3 H) 10.20 - 10.46(m, 1 H)。

15

實例74

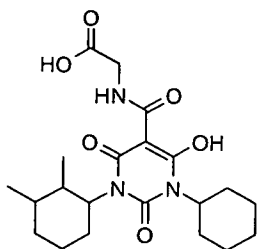


*N*-[(1,3-二環戊基-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基)羰基]甘胺酸

方法1

依實例 54 說明之製法，但改用環戊基胺替代 4-甲基環己基胺，及改用異氰酸環戊基酯替代異氰酸環己基酯，製得標題化合物，產率 14%(263 毫克)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ ppm 1.50 - 1.66(m, 4 H) 1.75 - 1.88(m, 4 H) 1.88 - 2.00(m, 4 H) 2.01 - 2.16(m, 4 H) 2.56 - 2.71(m, 1 H) 3.06 - 3.27(m, 1 H) 4.14(d, *J*=5.6 Hz, 2 H) 5.12 - 5.40(m, 2 H) 10.28 - 10.41(m, 1 H)。

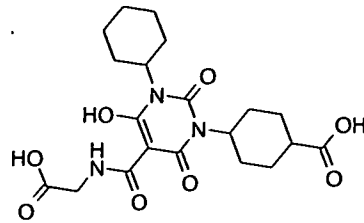
實例75



*N*-{[1-環己基-3-(2,3-二甲基環己基)-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基]羰基}甘胺酸

依實例 54 說明之製法，但改用 2,3-二甲基環己基胺替代 4-甲基環己基胺，製得標題化合物，產率 5%(85 毫克)。LC/MS *m/z* 422(M+H<sup>+</sup>)。

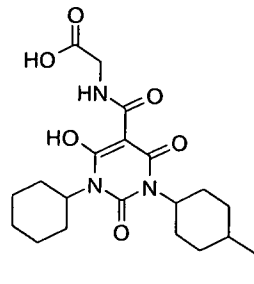
## 實例76



5 4-[5-{{(羧基甲基)胺基}羰基}-3-環己基-4-羥基-2,6-二氧基-3,6-二氫-1(2H)-嘓啶基]環己烷甲酸

依實例 54 說明之製法，但改用 4-胺基環己烷甲酸替代 4-甲基環己基胺，製得標題化合物，產率 16%(151 毫克)。LC/MS  $m/z$  438( $M+H^+$ )。

10 實例77

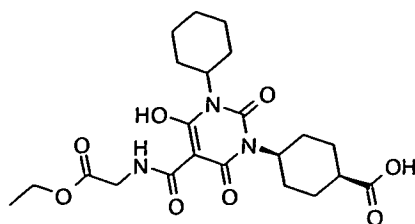


15 N-{{[1-環己基-3-(4-乙基環己基)-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基]羰基}甘胺酸

依實例 54 說明之製法，但改用 4-乙基環己基胺替代 4-甲基環己基胺，製得標題化合物，產率 20%(185 毫克)。 $^1H$  NMR(400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ ppm 0.85 - 0.96(m, 3 H) 1.10 - 1.40(m, 8 H) 1.53 - 1.72(m, 6 H) 1.73 - 1.89(m, 3 H) 2.19 - 2.61(m, 3 H) 3.85 - 4.04(m, 1 H) 4.09 - 4.34(m, 2 H) 4.59 - 4.85(m, 2 H) 5.07 - 5.32(m, 2 H) 10.30 - 10.426(m, 1 H)。

20

## 實例78

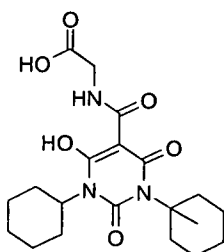


5 順式-4-[3-環己基-5-({[2-(乙基氧)-2-氧基乙基]胺基}羰基)-4-羥基-2,6-二氧基-3,6-二氫-1(2H)-嘓啶基]環己烷甲酸

依實例 54 說明之製法，但改用順式-4-胺基環己烷甲酸替代 4-甲基環己基胺，製得標題化合物，產率 9%(114 毫克)。LC/MS  $m/z$  466( $M+H^+$ )。

10

## 實例79

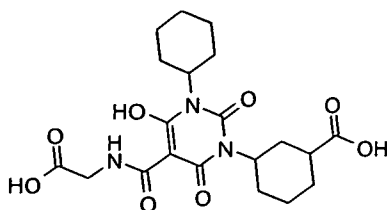


15 N-{{[1-環己基-6-羥基-3-(1-甲基環己基)-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基]羰基}甘胺酸

依實例 54 說明之製法，但改用 1-胺基-1-甲基環己烷替代 4-甲基環己基胺，製得標題化合物，產率 18%(595 毫克)。 $^1H$  NMR(400 MHz,  $CDCl_3$ ) $\delta$  ppm 0.97 - 1.18(m, 3 H) 1.19 - 1.44(m, 9 H) 1.46 - 1.74(m, 5 H) 1.77 - 1.99(m, 4 H) 2.22 - 2.40(m, 2 H) 3.11 - 3.30(m, 2 H) 4.07 - 4.37(m, 2 H)

4.50 - 4.78(m, 1 H) 10.15 - 10.35(m, 1 H)。

實例80

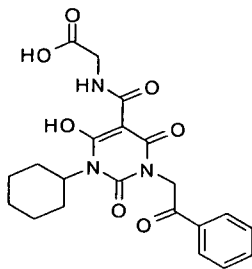


3-[5-([(羧基甲基)胺基]羰基)-3-環己基-4-羥基-2,6-二氧基-3,6-二氫-1(2H)-嘓啶基]環己烷甲酸

依實例 54 說明之製法，但改用 3-胺基環己烷甲酸替代 4-甲基環己基胺，製得標題化合物，產率 18%(184 毫克)。

LC/MS m/z 438(M+H<sup>+</sup>)。

實例81

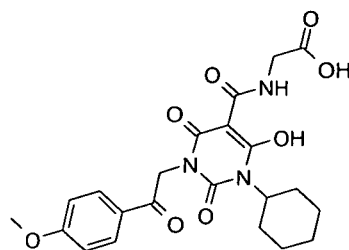


N-[(1-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-3-(2-氧基-2-苯基乙基)-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基]羰基}甘胺酸

取含 N-[(3-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基)羰基]甘胺酸乙酯(300 毫克，0.88 毫莫耳)、2-溴乙醯苯(350 毫克，1.76 毫莫耳)與碳酸鉀(243 毫克，1.76 毫莫耳)之 DMF(4 毫升)混合物於微波爐合成器中，於 100°C 下加熱

15 分鐘，然後冷卻，過濾。殘質經二氯甲烷(3 X 3 毫升)洗滌，合併之濾液蒸發，經急驟層析法純化(乙酸乙酯-己烷)，得到所需酯粗產物。酯產物溶於乙醇(3 毫升)與 1M NaOH 水溶液(1 毫升)，攪拌溶液 2 小時，然後添加 1M HCl 水溶液中中和。收集固體，以水(3 X 4 毫升)洗滌，真空乾燥一夜，產生標題化合物(51 毫克，20%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ ppm 1.10 - 1.27(m, 1 H) 1.27 - 1.45(m, 2 H) 1.58 - 1.77(m, 3 H) 1.77 - 1.91(m, 2 H) 2.24 - 2.43(m, 2 H) 3.56 - 5.09(br s, 2 H), 4.19 - 4.26(m, 2 H) 4.62 - 4.85(m, 1 H) 5.31 - 5.41(m, 2 H) 7.45 - 7.55(m, 2 H) 7.58 - 7.66(m, 1 H) 7.97 - 8.03(m, 2 H) 10.04 - 10.42(m, 1 H)。

## 實例 82

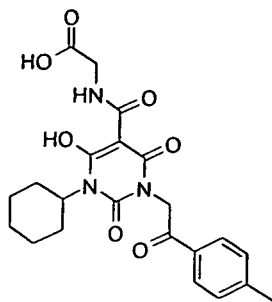


*N*-[(1-環己基-6-羥基-3-{2-[4-(甲氧基)苯基]-2-氧基乙基}-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基)羰基]甘胺酸

依實例 81 說明之製法，但改用 2-溴-4'-甲氧基乙醯苯替代 2-溴乙醯苯，製得標題化合物，產率 48%(196 毫克)。LC/MS  $m/z$  460( $M+H^+$ )。



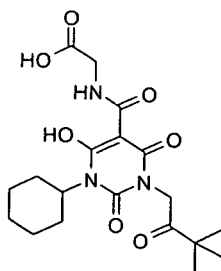
## 實例83



*N*-({1-環己基-6-羥基-3-[2-(4-甲基苯基)-2-氧基乙基]-2,4-二  
氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基}羰基)甘胺酸

依實例 81 說明之製法，但改用 2-溴-4'-甲基乙醯苯替代 2-溴乙醯苯，製得標題化合物，產率 61%(241 毫克)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1.10 - 1.43(m, 4 H) 1.57 - 1.75(m, 4 H) 1.77 - 1.90(m, 2 H) 2.21 - 2.52(m, 5 H) 4.11 - 4.29(m, 2 H) 4.64 - 4.85(m, 1 H) 5.26 - 5.39(m, 2 H) 7.20 - 7.35(m, 2 H) 7.89(d, *J*=8.3 Hz, 2 H) 10.02 - 10.41(m, 1 H)。

## 實例84

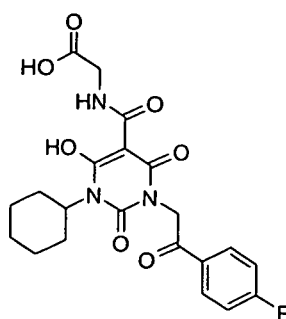


*N*-{{1-環己基-3-(3,3-二甲基-2-氧基丁基)-6-羥基-2,4-二氧  
基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基}羰基}甘胺酸

依實例 81 說明之製法，但改用 1-溴第三丁基甲基酮替

代 2-溴乙醯苯，製得標題化合物，產率 31%(114 毫克)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1.01 - 1.45(m, 5 H) 1.26(s, 9 H) 1.57 - 1.76(m, 3 H) 1.76 - 1.91(m, 2 H) 2.22 - 2.43(m, 2 H) 4.15 - 4.30(m, 2 H) 4.62 - 4.79(m, 1 H) 4.82 - 4.97(m, 2 H) 9.97 - 10.39(m, 1 H)。

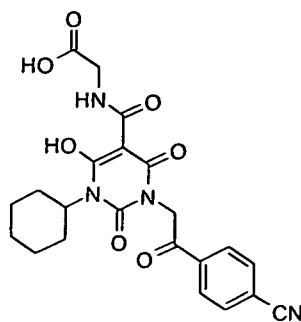
### 實例 85



N-({1-環己基-3-[2-(4-氟苯基)-2-氧基乙基]-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基}羰基)甘胺酸

依實例 81 說明之製法，但改用 2-溴-4'-氟乙醯苯替代 2-溴乙醯苯，製得標題化合物，產率 69%(275 毫克)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1.06 - 1.43(m, 5 H) 1.55 - 1.76(m, 3 H) 1.76 - 1.93(m, 2 H) 2.23 - 2.43(m, 2 H) 4.09 - 4.33(m, 2 H) 4.65 - 4.84(m, 1 H) 5.28 - 5.38(m, 2 H) 7.13 - 7.23(m, 2 H) 7.99 - 8.08(m, 2 H) 10.01 - 10.52(m, 1 H)。

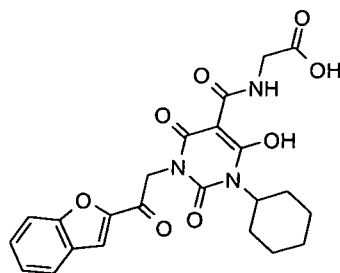
## 實例86



*N*-({3-[2-(4-氰基苯基)-2-氧基乙基]-1-環己基-6-羥基-2,4-二  
氧基-1,2,3,4-四氫-5-咪啉基}羰基)甘胺酸

依實例 81 說明之製法，但改用 2-溴-4'-氰基乙醯苯替代  
2-溴乙醯苯，製得標題化合物，產率 65%(259 毫克)。<sup>1</sup>H  
NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ ppm 1.05 - 1.45(m, 5 H) 1.59 -  
1.77(m, 3 H) 1.77 - 1.91(m, 2 H) 2.21 - 2.40(m, 2 H) 4.18 -  
4.29(m, 2 H) 4.64 - 4.83(m, 1 H) 5.29 - 5.41(m, 2 H) 7.79 -  
7.85(m, 2 H) 8.09(d, *J*=8.6 Hz, 2 H) 9.99 - 10.45(m, 1 H)。

## 實例87

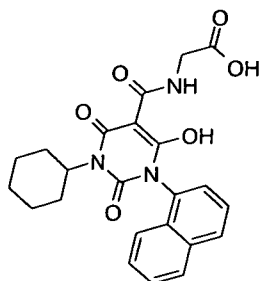


*N*-({3-[2-(1-苯并呋喃-2-基)-2-氧基乙基]-1-環己基-6-羥基-  
2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-咪啉基}羰基)甘胺酸

依實例 81 說明之製法，但改用 1-(1-苯并呋喃-2-基)-2-

溴乙烷-1-酮替代 2-溴乙醯苯，製得標題化合物，產率 44%(183 毫克)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1.04 - 1.44(m, 5 H) 1.59 - 1.77(m, 3 H) 1.77 - 1.91(m, 2 H) 2.25 - 2.43(m, 2 H) 4.16 - 4.28(m, 2 H) 4.65 - 4.84(m, 1 H) 5.30 - 5.40(m, 2 H) 7.30 - 7.38(m, 1 H) 7.46 - 7.56(m, 1 H) 7.56 - 7.67(m, 2 H) 7.69 - 7.78(m, 1 H) 10.02 - 10.45(m, 1 H)。

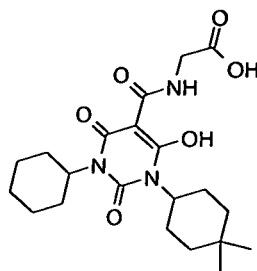
### 實例 88



*N*-[[3-環己基-6-羥基-1-(1-萘基)-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-咪啶基]羰基}甘胺酸

依實例 54 說明之製法，但改用 1-胺基萘替代 4-甲基環己基胺，製得標題化合物，產率 20%(257 毫克)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1.07 - 1.43(m, 4 H) 1.56 - 1.90(m, 5 H) 2.27 - 2.48(m, 2 H) 4.05 - 4.19(m, 2 H) 4.23(d, *J*=5.8 Hz, 1 H) 4.71 - 4.92(m, 1 H) 7.37 - 7.46(m, 1 H) 7.48 - 7.61(m, 4H) 7.87 - 8.00(m, 2 H) 9.99 - 10.46(m, 1 H)。

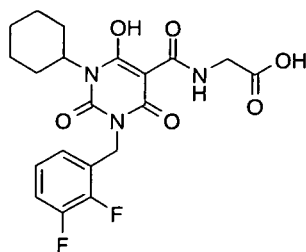
## 實例89



5 *N*-({3-環己基-1-(4,4-二甲基環己基)-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基}羰基)甘胺酸

● 依實例 54 說明之製法，但改用 4,4-二甲基環己基胺替代 4-甲基環己基胺，製得標題化合物，產率 3%(45 毫克)。  
 1H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 0.93(s, 3 H) 1.02(s, 3 H)  
 1.14 - 1.53(m, 11 H) 1.56 - 1.72(m, 3 H) 1.77 - 1.89(m, 2 H)  
 10 2.26 - 2.43(m, 2 H) 2.45 - 2.65(m, 2 H) 4.15 - 4.32(m, 2 H)  
 4.57 - 4.84(m, 2 H) 10.20 - 10.40(m, 1 H)。

## 實例90

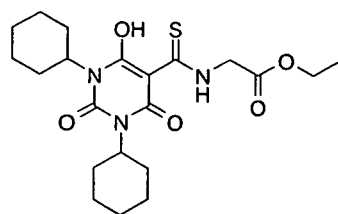


15 *N*-({1-環己基-3-[(2,3-二氟苯基)甲基]-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基}羰基)甘胺酸

● 取含 *N*-[(1-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基)羰基]甘胺酸乙酯(340 毫克，1.0 毫莫耳)、碳酸鉀粉

末(750 毫克, 5.35 毫莫耳)與 2,3-二氟苄基溴(255 微升, 2.0 毫莫耳)之二甲基乙醯胺(5 毫升)混合物於 100°C 下激烈攪拌 3 小時。混合物倒至 1 莫耳濃度鹽酸中, 以乙酸乙酯(x2)萃取。合併之有機溶液經 1 莫耳濃度鹽酸洗滌與蒸發。殘質經急驟層析純化(10-50%乙酸乙酯之己烷溶液), 取所需溶離份蒸發, 溶於乙醇(5 毫升)中, 添加 1 莫耳濃度氫氧化鈉溶液(3.0 毫升)。攪拌混合物一夜, 酸化, 以乙酸乙酯(x2)萃取, 合併之萃液經 1 莫耳濃度鹽酸洗滌, 乾燥與蒸發。自乙醇-水中再結晶, 產生標題化合物(140 毫克, 32%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) $\delta$  ppm 13.10(br. s., 1 H), 10.11(br. s., 1 H), 7.25 - 7.43(m, 1 H), 7.08 - 7.23(m, 1 H), 7.03(t, *J*=7.07 Hz, 1 H), 5.08(s, 2 H), 4.55 - 4.73(m, 1 H), 4.13(d, *J*=5.81 Hz, 2 H), 2.12 - 2.35(m, 2 H), 1.78(d, *J*=12.63 Hz, 2 H), 1.63(s, 3 H), 1.20 - 1.38(m, 2 H), 1.02 - 1.18(m, 1 H)。

### 實例91

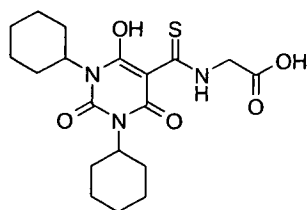


*N*-[(1,3-二環己基-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基)硫羰基(carbonothioyl)]甘胺酸乙酯

取含 1,3-二環己基-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-嘓啶三酮(660 毫

克，2.25 毫莫耳)、二異丙基乙基胺(780 微升，4.5 毫莫耳)與異氰酸基乙酸乙酯(340 微升，2.75 毫莫耳)之氯仿(20 毫升)混合物攪拌 6 小時。混合物經 1 莫耳濃度鹽酸(x2)洗滌，乾燥與蒸發。固體殘質經急驟層析純化(0-20%乙酸乙酯之己烷溶液)，自乙醇中結晶，產生標題化合物(250 毫克，25%)。  
<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δppm 12.57(t, *J*=5.18 Hz, 1 H), 4.69(t, 2 H), 4.44(d, *J*=5.31 Hz, 2 H), 4.17(q, *J*=7.24 Hz, 2 H), 2.25(q, 4 H), 1.79(d, *J*=12.88 Hz, 4 H), 1.55 - 1.72(m, 6 H), 1.24 - 1.38(m, 4 H), 1.22(t, *J*=7.07 Hz, 3 H), 1.12(q, *J*=12.88 Hz, 2 H)。

### 實例92

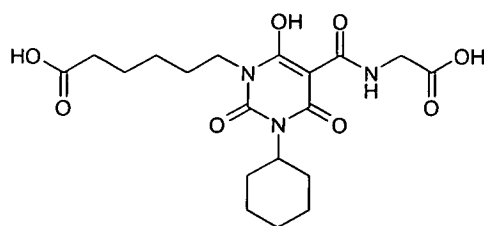


### N-[(1,3-二環己基-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-咪啉基)硫羰基]甘胺酸

取含 1,3-二環己基-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-咪啉三酮(660 毫克，2.25 毫莫耳)、二異丙基乙基胺(780 微升，4.5 毫莫耳)與異硫代氰酸基乙酸乙酯(340 微升，2.75 毫莫耳)之氯仿(20 毫升)混合物攪拌一夜。混合物經 1 莫耳濃度鹽酸(x2)洗滌，乾燥與蒸發。固體殘質經急驟層析純化(二氯甲烷)，取溶離份蒸發，溶於乙醇(5 毫升，稍微加熱)，以 1 莫耳濃度氫氧

化鈉(3 毫升)處理。攪拌混合物 30 分鐘與酸化，產生之固體自乙醇-水中再結晶，產生標題化合物(135 毫克，15%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δppm 13.16(s, 1 H), 12.54(t, *J*=4.80 Hz, 1 H), 4.69(t, *J*=12.00 Hz, 2 H), 4.35(d, *J*=5.05 Hz, 2 H), 2.25(q, 4 H), 1.79(d, *J*=12.38 Hz, 4 H), 1.63(d, *J*=12.38 Hz, 6 H), 1.29(q, 4 H), 1.13(q, 2 H)。

## 實例93



6-[5-[(羧基甲基)胺基]羧基]-3-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-3,4-二氫-1(2H)-嘓啶基]己酸

93a) 6-(3-環己基-2,4,6-三氧基四氫-1(2H)-嘓啶基)己酸乙

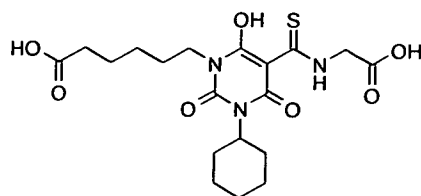
酯。取異氰酸基己酸乙酯(790 毫克，4.26 毫莫耳)與環己基胺(490 微升，4.26 毫莫耳)於二氯甲烷(100 毫升)中共同攪拌 2 小時。添加丙二醯二氯(414 微升，4.26 毫莫耳)，混合物於溫和回流下加熱 2 小時。混合物經急驟層析純化(二氯甲烷至 5% 甲醇之二氯甲烷溶液)，產生標題化合物(1.07 克，71%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*)δ ppm 4.56 - 4.67(m, 1 H), 4.62(tt, *J*=12.25, 3.79 Hz, 1 H), 4.13(q, *J*=7.24 Hz, 2 H), 3.85(t, 2 H), 2.31(t, 2 H), 2.26(dq, 2 H), 1.85(d, *J*=13.39 Hz, 2 H), 1.57 -



1.73(m, 7 H), 1.29 - 1.43(m, 4 H), 1.26(t,  $J=7.07$  Hz, 3 H), 1.06 - 1.24(m, 2 H)。

93b) 6-[5-[(羧基甲基)胺基]羧基]-3-環己基-6-羥基-2,4-二  
5 氧基-3,4-二氫-1(2*H*)-嘓啶基]己酸。取含6-(3-環己基-  
2,4,6-三氧基四氫-1(2*H*)-嘓啶基)己酸乙酯(330毫克，  
0.936毫莫耳)與二異丙基乙基胺(324微升，1.87毫莫耳)  
之氣仿(30毫升)混合物經異氰酸基乙酸乙酯(126微升，  
1.12毫莫耳)處理與攪拌一夜。混合物經1莫耳濃度鹽酸  
10 (x2)洗滌，乾燥與蒸發。殘質溶於乙醇，以1莫耳濃度  
氫氧化鈉(2毫升)處理，與攪拌1小時。混合物酸化，以  
乙酸乙酯萃取。有機溶液經1莫耳濃度鹽酸洗滌，乾燥  
與蒸發。自乙酸中結晶，產生標題化合物(160毫克，  
40%)。1H NMR(400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$  ppm 13.06(br.  
15 s., 1 H), 12.08(br. s., 1 H), 10.15(t,  $J=5.81$  Hz, 1 H),  
4.63(t,  $J=9.22$  Hz, 1 H), 4.12(d,  $J=5.81$  Hz, 2 H), 3.66  
- 3.87(m, 2 H), 2.26(d,  $J=11.37$  Hz, 2 H), 2.20(t,  
 $J=7.33$  Hz, 2 H), 1.79(d,  $J=12.88$  Hz, 2 H), 1.57 -  
20 1.68(m, 3 H), 1.46 - 1.57(m, 4 H), 1.21 - 1.35(m, 4 H),  
1.04 - 1.19(m, 1 H)。

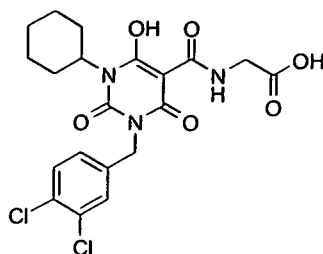
## 實例94



5 6-[5-[(羧基甲基)胺基]硫羰基]-3-環己基-6-羥基-2,4-二氧  
基-3,4-二氫-1(2H)-嘓啶基]己酸

取含 6-(3-環己基-2,4,6-三氧基四氫-1(2H)-嘓啶基)己酸  
 乙酯(330 毫克, 0.94 毫莫耳)、二異丙基乙基胺(324 微升,  
 1.87 毫莫耳)與異硫代氰酸基乙酸乙酯(139 微升, 1.12 毫莫  
 耳)之氯仿(20 毫升)混合物攪拌 7 天。混合物經 1 莫耳濃度  
 10 鹽酸(x2)洗滌, 乾燥與蒸發。殘質經急驟層析純化(己烷 -  
 20% 乙酸乙酯之己烷溶液), 產生標題化合物之透明油狀物  
 (250 毫克, 60%)。此二酯溶於乙醇(3 毫升), 以 1 莫耳濃度  
 氫氧化鈉(2 毫升)處理。攪拌混合物一夜, 溶於乙酸乙酯與  
 經 1 莫耳濃度鹽酸(x2)洗滌, 乾燥與蒸發。自乙酸中結晶,  
 15 產生標題化合物(160 毫克, 40%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz,  
 DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 13.13(br s, 1 H), 12.50(s, 1 H), 12.03(br  
 s, 1 H), 4.71(m, 1 H), 4.35(d, *J*=5.05 Hz, 2 H), 3.84(t,  
*J*=7.20 Hz, 2 H), 2.10 - 2.38(m, 4 H), 1.80(d, *J*=12.63 Hz, 2  
 H), 1.42 - 1.71(m, 7 H), 1.21 - 1.42(m, 4 H), 1.01 - 1.22(m,  
 20 1 H)。

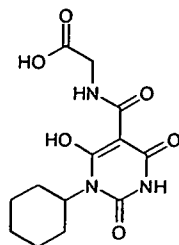
## 實例95



*N*-[(1-環己基-3-[(3,4-二氯苄基)甲基]-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-咪啉基}羰基)甘胺酸

取含 *N*-[(1-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-咪啉基)羰基]甘胺酸乙酯(340 毫克, 1.0 毫莫耳)、碳酸鉀粉末(750 毫克, 5.35 毫莫耳)與 3,4-二氯苄基溴(480 微升, 2.0 毫莫耳)之二甲基乙醯胺(5 毫升)混合物於 100°C 下激烈攪拌 3 小時。混合物倒至 1 莫耳濃度鹽酸, 以乙酸乙酯(x2)萃取。合併之有機溶液經 1 莫耳濃度鹽酸洗滌與蒸發。殘質經急驟層析純化(10-50%乙酸乙酯之己烷溶液), 取所需溶離份蒸發, 溶於乙醇(5 毫升)中, 添加 1 莫耳濃度氫氧化鈉溶液(3.0 毫升)。攪拌混合物一夜, 酸化, 以乙酸乙酯(x2)萃取, 合併之萃液經 1 莫耳濃度鹽酸洗滌, 乾燥與蒸發。自乙醇中再結晶, 產生標題化合物(154 毫克, 33%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)δ ppm 13.11(br. s., 1 H), 10.12(br. s., 1 H), 7.58(dd, *J*=5.05, 3.03 Hz, 2 H), 7.29(dd, *J*=8.34, 2.02 Hz, 1 H), 4.97(s, 2 H), 4.62(t, *J*=12.00 Hz, 1 H), 4.13(d, *J*=5.81 Hz, 2 H), 2.24(q, 2 H), 1.78(d, *J*=12.63 Hz, 2 H), 1.63(s, 3 H), 1.27(q, *J*=12.88 Hz, 2 H), 1.11(q, 1 H)。

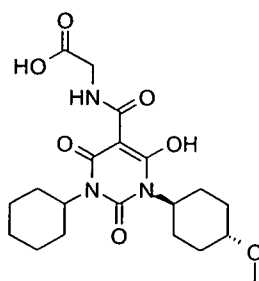
## 實例96



5 N-[(1-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基)羰基]甘胺酸

取 N-[(1-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基)羰基]甘胺酸乙酯(270 毫克, 0.80 毫莫耳) 溶於乙醇(2 毫升), 添加 1M NaOH 水溶液。於室溫下攪拌溶液 1 小時後, 添加 1M HCl 水溶液。收集所得固體, 以水洗滌, 真空乾燥一夜, 產生標題化合物(208 毫克, 84%)。LC/MS m/z 312(M+H<sup>+</sup>)。

## 實例97

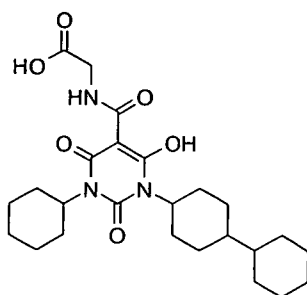


15 N-[(3-環己基-6-羥基-1-[反式-4-(甲基氧)環己基]-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基}羰基)甘胺酸

依實例 54 說明之製法, 但改用反式-4-(甲基氧)環己胺鹽酸鹽替代 4-甲基環己基胺, 製得標題化合物, 產率

11%(541.6 毫克)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ ppm 1.12 - 1.50(m, 6 H) 1.56 - 1.77(m, 6 H) 1.78 - 1.90(m, 2 H) 2.09 - 2.22(m, 2 H) 2.25 - 2.55(m, 4 H) 3.18 - 3.31(m, 1 H) 3.37(s, 3 H) 4.22(d, *J*=5.3 Hz, 2 H) 4.62- 4.89(m, 2 H) 10.22 - 10.41(m, 1 H)。

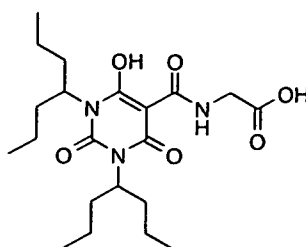
## 實例98



*N*-({1-[1,1'-雙(環己基)-4-基]-3-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基}羰基)甘胺酸

依實例 54 說明之製法，但改用 1,1'-雙(環己基)-4-胺鹽酸鹽替代 4-甲基環己基胺，製得標題化合物，產率 19%(84 毫克)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ ppm 0.88 - 1.43(m, 13 H) 1.56 - 1.76(m, 11 H) 1.76 - 1.91(m, 4 H) 2.26 - 2.43(m, 4 H) 4.24(d, *J*=5.8 Hz, 2 H) 4.59 - 4.82(m, 2 H) 10.24 - 10.38(m, 1 H)。

## 實例99



*N*-[[6-羥基-2,4-二氧基-1,3-雙(1-丙基丁基)-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基]羰基}甘胺酸

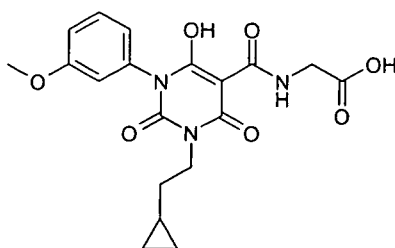
99a) *N,N'*-雙(1-丙基丁基)脲。取含羰基二咪唑(3.0克, 18.5毫莫耳)與4-庚基胺(6.0毫升, 40毫莫耳)之二甲基甲醯胺(25毫升)混合物於70°C下加熱3小時。混合物冷卻, 分溶於乙酸乙酯與1莫耳濃度鹽酸之間。水相經乙酸乙酯萃取, 合併之萃液經1莫耳濃度鹽酸洗滌, 乾燥與蒸發成固體(4.18克, 88%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 69 ppm 5.34(d, *J*=8.59 Hz, 2 H), 1.12 - 1.38(m, 16 H), 0.85(t, *J*=6.19 Hz, 12 H)。

99b) 1,3-雙(1-丙基丁基)-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-嘓啶三酮。取 *N,N'*-雙(1-丙基丁基)脲(1.87克, 7.29毫莫耳)之氯仿(70毫升)經丙二醯二氯(851微升, 8.75毫莫耳)處理, 於70°C下加熱3小時。混合物經1莫耳濃度鹽酸(x2)洗滌, 乾燥與蒸發。經急驟層析法(己烷 - 50%乙酸乙酯之己烷溶液), 產生標題化合物(660毫克, 28%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*)δppm 4.78(s, 2 H), 3.61(s, 2 H), 1.94 - 2.04(m, 4 H), 1.58 - 1.67(m, 4 H), 1.17 -

1.28(m, 8 H), 0.90(t,  $J=7.33$  Hz, 12 H)。

99c) *N*-{[1,3-雙(1-乙基丙基)-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基]羰基}甘胺酸。取含1,3-雙(1-乙基丙基)-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-嘓啶三酮(660毫克, 2.0毫莫耳)與二異丙基乙基胺(690微升, 4.0毫莫耳)之二氯甲烷(50毫升)混合物經異氰酸基乙酸乙酯(270微升, 2.4毫莫耳)處理, 攪拌一夜。混合物經1莫耳濃度鹽酸(x2)洗滌, 乾燥與蒸發。殘質溶於乙醇(6毫升), 以6莫耳濃度氫氧化鈉(4.0毫升)處理。攪拌混合物72小時, 酸化, 以乙酸乙酯(x2)萃取, 乾燥與蒸發。殘質保存在-10°C 一夜, 使之結晶。固體產物於己烷形成漿物, 收集, 以己烷洗滌, 產生標題化合物(310, 36%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) $\delta$  ppm 13.09(s, 1 H), 10.19(d,  $J=21.47$  Hz, 1 H), 4.82(s, 2 H), 4.12(d,  $J=3.54$  Hz, 2 H), 2.02(s, 4 H), 1.58(s, 4 H), 1.16(s, 8 H), 0.84(t,  $J=7.33$  Hz, 12 H)。

### 實例100



*N*-({3-(2-環丙基乙基)-6-羥基-1-[3-(甲氧基)苯基]-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基}羰基)甘胺酸

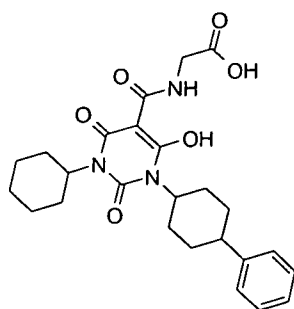
100a) 1-(2-環丙基乙基)-3-[[3-(甲基氧)苯基]甲基]-2,4,6(1H,3H,5H)-嘓啶三酮。取含環丙基乙基胺鹽酸鹽(2.0克, 16.44毫莫耳)之二氯甲烷(60毫升)經二異丙基乙基胺(2.84毫升, 16.44毫莫耳)處理後, 以異氰酸3-甲氧基苯基酯(2.12毫升, 16.44毫莫耳)處理。攪拌混合物1小時, 添加丙二醯二氯(1.92毫升, 19.73毫莫耳), 混合物於溫和回流下加熱4小時。混合物經1莫耳濃度鹽酸洗滌, 經急驟層析法純化(己烷至30%乙酸乙酯之己烷溶液), 自己烷-乙醚中得到標題化合物固體(2.12克, 42%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) $\delta$  ppm 7.37(t, *J*=8.21 Hz, 1 H), 6.94 - 7.12(m, 1 H), 6.69 - 6.88(m, 2 H), 3.86(s, 2 H), 3.78 - 3.85(m, 2 H), 3.76(s, 3 H), 1.43(q, *J*=7.07 Hz, 2 H), 0.69(dt, 1 H), 0.29 - 0.47(m, 2 H), -0.09 - 0.12(m, 2 H)。

100b) N-({3-(2-環丙基乙基)-6-羥基-1-[3-(甲基氧)苯基]-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基}羰基)甘胺酸。取含1-(2-環丙基乙基)-3-[[3-(甲基氧)苯基]甲基]-2,4,6(1H,3H,5H)-嘓啶三酮(2.12克, 7.0毫莫耳)與二異丙基乙基胺(2.42毫升, 14.0毫莫耳)之二氯甲烷(80毫升)混合物經異氰酸基乙酸乙酯(942微升, 8.4毫莫耳)處理, 攪拌72小時。混合物經1莫耳濃度鹽酸(x2)洗滌, 乾燥與蒸發。殘質溶於乙醇(10毫升), 以6莫耳濃度氫氧化鈉(6.0毫升)處理。攪拌混合物2小時, 酸



化，以乙酸乙酯(x2)萃取，乾燥與蒸發。殘質經急驟層析純化(1.0% 甲醇-0.1% 乙酸之二氯甲烷溶液至3.0% 甲醇-0.1% 乙酸之二氯甲烷溶液)，產生標題化合物(1.4克，50%)。  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$ ppm 13.12(br. s, 1 H), 10.04(s, 1 H), 8.35(s, 1 H), 8.32(d,  $J=8.08$  Hz, 1 H), 7.76 - 7.87(m, 2 H), 4.14(d,  $J=5.56$  Hz, 2 H), 3.87 - 3.97(m, 2 H), 2.50(s, 3 H), 1.50(q,  $J=7.16$  Hz, 2 H), 0.66 - 0.76(m, 1 H), 0.37 - 0.46(m, 2 H), 0.05(q,  $J=4.80$  Hz, 2 H)。

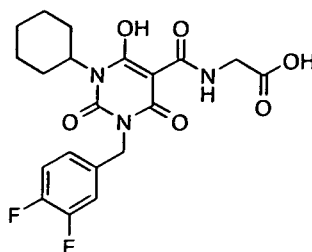
## 實例101



*N*-{[3-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-1-(4-苯基環己基)-1,2,3,4-四氫-5-咪啉基]羰基}甘胺酸

依實例 54 說明之製法，但改用 4-苯基環己基胺替代 4-甲基環己基胺，製得標題化合物，產率 29%(173 毫克)。  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$  ppm 1.16 - 1.44(m, 4 H) 1.56 - 1.91(m, 8 H) 1.95 - 2.07(m, 3 H) 2.27 - 2.43(m, 2 H) 2.51 - 2.68(m, 4 H) 4.26(d,  $J=5.6$  Hz, 2 H) 4.65 - 4.96(m, 2 H) 7.15 - 7.25(m, 3 H) 7.27 - 7.35(m, 2 H) 10.27 - 10.38(m, 1 H)。

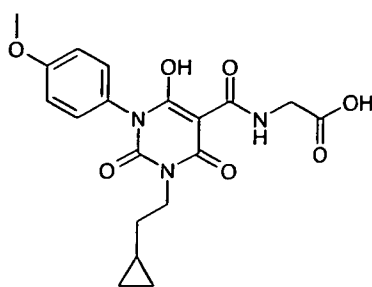
## 實例102



*N*-((1-環己基-3-[(3,4-二氟苄基)甲基]-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基}羰基)甘胺酸

取含 *N*-[(1-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基)羰基]甘胺酸乙酯(340 毫克, 1.0 毫莫耳)、碳酸鉀粉末(750 毫克, 5.35 毫莫耳)與 3,4-二氟苄基溴(256 微升, 2.0 毫莫耳)之二甲基乙醯胺(5 毫升)混合物於 100°C 下激烈攪拌 3 小時。混合物倒至 1 莫耳濃度鹽酸, 以乙酸乙酯(x2)萃取。合併之有機溶液經 1 莫耳濃度鹽酸洗滌與蒸發。殘質經急驟層析純化(10-50%乙酸乙酯之己烷溶液), 取所需溶離份蒸發, 溶於乙醇(5 毫升)中, 添加 1 莫耳濃度氫氧化鈉溶液(3.0 毫升)。攪拌混合物一夜, 酸化, 以乙酸乙酯(x2)萃取, 合併之萃液經 1 莫耳濃度鹽酸洗滌, 乾燥與蒸發。自乙醇-水中再結晶, 產生標題化合物(138 毫克, 32%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)δ ppm 13.11(br. s., 1 H), 10.12(br. s., 1 H), 7.28 - 7.52(m, 2 H), 7.05 - 7.23(m, *J*=5.43, 3.16 Hz, 1 H), 4.96(s, 2 H), 4.63(t, *J*=12.00 Hz, 1 H), 4.13(d, *J*=5.81 Hz, 2 H), 2.25(q, 2 H), 1.78(d, *J*=12.88 Hz, 2 H), 1.63(s, 3 H), 1.28(q, *J*=12.97 Hz, 2 H), 1.11(q, 1 H)。

## 實例103



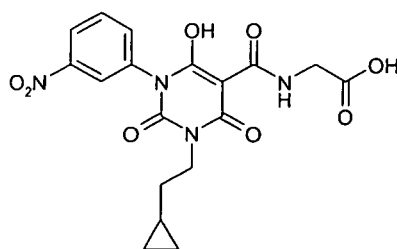
*N*-({3-(2-環丙基乙基)-6-羥基-1-[4-(甲基氧)苯基]-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基}羰基)甘胺酸

103a) 1-(2-環丙基乙基)-3-{[4-(甲基氧)苯基]甲基}-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-嘓啶三酮。取含環丙基乙基胺鹽酸鹽(1.62克, 13.32毫莫耳)之氣仿(80毫升)經二異丙基乙基胺(2.3毫升, 13.32毫莫耳)處理後, 以異氰酸4-甲氧基苯基酯(1.73毫升, 13.32毫莫耳)處理。攪拌混合物2小時, 添加丙二醯二氯(1.55毫升, 16.0毫莫耳), 混合物於43°C下加熱4小時。混合物經1莫耳濃度鹽酸洗滌, 經急驟層析法純化(己烷至35%乙酸乙酯之己烷溶液), 自己烷-乙醚中得到標題化合物固體(2.2克, 54%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δppm 7.13(d, 2 H), 7.00(d, *J*=9.09 Hz, 2 H), 3.85(s, 2 H), 3.80 - 3.84(m, 2 H), 3.79(s, 3 H), 1.42(q, *J*=7.07 Hz, 2 H), 0.62 - 0.77(m, 1 H), 0.36 - 0.44(m, 2 H), -0.00 - 0.06(m, 2 H)。

103b) *N*-({3-(2-環丙基乙基)-6-羥基-1-[4-(甲基氧)苯基]-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基}羰基)甘胺酸。取含1-

(2-環丙基乙基)-3-[4-(甲基氧)苯基]甲基}-  
 2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-嘓啉三酮(2.2克, 7.27毫莫耳)與二  
 異丙基乙基胺(2.50毫升, 14.5毫莫耳)之二氯甲烷(80  
 5 毫升)混合物經異氰酸基乙酸乙酯(979微升, 8.7毫莫  
 耳)處理, 與攪拌一夜。混合物經1莫耳濃度鹽酸(x2)  
 洗滌, 乾燥與蒸發。殘質溶於乙醇(6毫升), 以6莫耳  
 濃度氫氧化鈉(5.0毫升)處理。攪拌混合物2小時, 酸  
 10 化, 以乙酸乙酯(x2)萃取, 乾燥與蒸發。殘質經急驟  
 層析純化(1.0%甲醇-0.1%乙酸之二氯甲烷溶液至3.0%  
 甲醇-0.1%乙酸之二氯甲烷溶液), 產生標題化合物  
 (1.3克, 44%)。 <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δppm  
 13.10(s, 1 H), 10.08(s, 1 H), 7.21(d, *J*=5.31 Hz, 2 H),  
 6.97 - 7.04(m, 2 H), 4.13(d, *J*=5.81 Hz, 2 H), 3.89 -  
 3.97(m, 2 H), 3.80(s, 3 H), 1.48(q, *J*=6.91 Hz, 2 H),  
 15 0.64 - 0.74(m, *J*=15.22, 12.25, 7.39, 5.05 Hz, 1 H),  
 0.41(ddd, *J*=7.96, 5.68, 4.04 Hz, 2 H), 0.02(td,  
*J*=5.18, 4.29 Hz, 2 H)。

## 實例104



20

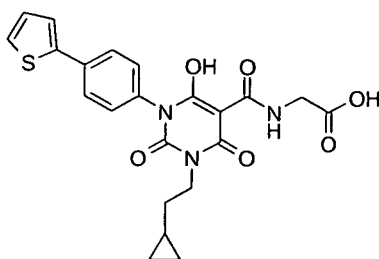
*N*-{[3-(2-環丙基乙基)-6-羥基-1-(3-硝基苯基)-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基]羰基}甘胺酸

104a) 1-(2-環丙基乙基)-3-(3-硝基苯基)-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-嘧啶三酮。取含環丙基乙基胺鹽酸鹽(1.62克，13.32毫莫耳)之氯仿(80毫升)經二異丙基乙基胺(2.3毫升，13.32毫莫耳)處理後，以異氰酸3-硝基苯基酯(2.19克，13.32毫莫耳)處理。攪拌混合物2小時，添加丙二醯二氯(1.55毫升，16.0毫莫耳)，混合物於43°C下加熱4小時。混合物經1莫耳濃度鹽酸洗滌，經急驟層析法純化(己烷至50%乙酸乙酯之己烷溶液)，產生標題化合物(1.66克，40%)。 <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) $\delta$  ppm 8.27 - 8.36(m, 1 H), 8.22(t, *J*=2.02 Hz, 1 H), 7.80(d, *J*=8.08 Hz, 1 H), 7.71 - 7.77(m, 1 H), 3.90(s, 2 H), 3.84(t, 2 H), 1.44(q, *J*=7.16 Hz, 2 H), 0.62 - 0.80(m, 1 H), 0.31 - 0.47(m, 2 H), 0.05(q, *J*=4.80 Hz, 2 H)。

104b) *N*-{[1-(2-環丙基乙基)-6-羥基-3-(3-硝基苯基)-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基]羰基}甘胺酸。取含1-(2-環丙基乙基)-3-(3-硝基苯基)-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-嘧啶三酮(1.66克，5.23毫莫耳)與二異丙基乙基胺(1.80毫升，10.5毫莫耳)之二氯甲烷(80毫升)混合物經異氰酸基乙酸乙酯(704微升，6.27毫莫耳)處理，攪拌一夜。混合物經1莫耳濃度鹽酸(x2)洗滌，乾燥與蒸發。殘質溶於乙醇(6毫升)，以6莫耳濃度氫氧化鈉(5.0毫升)處理。攪

拌混合物1小時，酸化，以乙酸乙酯(x2)萃取，乾燥與蒸發。自乙酸-水中得到固體，於煮沸之氯仿中磨製純化，產生標題化合物(800毫克，37%)。  $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$  ppm 13.12(br. s, 1 H), 10.03(s, 1 H), 8.35(s, 1 H), 8.32(ddd,  $J=8.40, 1.64, 1.33$  Hz, 1 H), 7.82 - 7.88(m, 1 H), 7.79(t,  $J=8.08$  Hz, 1 H), 4.14(d,  $J=5.81$  Hz, 2 H), 3.88 - 3.97(m, 2 H), 1.50(q,  $J=7.16$  Hz, 2 H), 0.66 - 0.76(m, 1 H), 0.42(ddd,  $J=7.96, 5.68, 4.04$  Hz, 2 H), 0.05(td,  $J=5.18, 4.29$  Hz, 2 H)。

## 實例105



*N*-({3-(2-環丙基乙基)-6-羥基-2,4-二氧基-1-[4-(2-噻吩基)苯基]-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基}羰基)甘胺酸

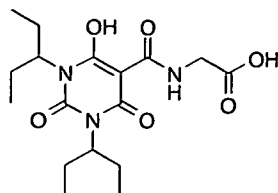
105a) 1-(2-環丙基乙基)-3-[4-(2-噻吩基)苯基]-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-嘓啶三酮。取含環丙基乙基胺鹽酸鹽(608毫克，4.96毫莫耳)之氯仿(50毫升)經二異丙基乙基胺(2.1毫升，12.0毫莫耳)處理後，以2-(4-異氰酸基苯基)噻吩(1.0克，4.96毫莫耳)處理。攪拌混合物2小時，添加丙二醯二氯(583微升，6.0毫莫耳)，混合物於63°C下加熱2小時。混合物經1莫耳濃度鹽酸洗

滌，經急驟層析法純化(0-4.0% 甲醇之二氯甲烷溶液)，產生標題化合物(630 毫克，36%)。  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$  ppm 7.75(d,  $J=8.59$  Hz, 2 H), 7.61(dd,  $J=5.05, 1.26$  Hz, 1 H), 7.57(dd,  $J=3.54, 1.01$  Hz, 1 H), 7.27(d,  $J=8.59$  Hz, 2 H), 7.18(dd,  $J=5.18, 3.66$  Hz, 1 H), 3.89(s, 2 H), 3.84(t, 2 H), 1.44(q, 2 H), 0.63 - 0.76(m, 1 H), 0.37 - 0.46(m, 2 H), 0.05(q,  $J=4.80$  Hz, 2 H)。

105b) *N*-({3-(2-環丙基乙基)-1-[4-(2-噻吩基)苯基]-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基}羰基)甘胺酸。取含 1-(2-環丙基乙基)-3-[4-(2-噻吩基)苯基]-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-嘓啶三酮(630 毫克，1.78 毫莫耳)與二異丙基乙基胺(616 微升，2.13 毫莫耳)之二氯甲烷(50 毫升)混合物經異氰酸基乙酸乙酯(239 微升，2.13 毫莫耳)處理，攪拌一夜。混合物經 1 莫耳濃度鹽酸(x2)洗滌，乾燥與蒸發。殘質溶於乙醇(5 毫升)，以 6 莫耳濃度氫氧化鈉(2.0 毫升)處理。攪拌混合物 2 小時，酸化，以乙酸乙酯(x2)萃取，乾燥與蒸發。經急驟層析法(二氯甲烷 至 3.5% 甲醇-0.1% 乙酸)，自二氯甲烷中再結晶，產生標題化合物(300 毫克，37%)。  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$  ppm 13.11(s, 1 H), 10.07(s, 1 H), 7.75(ddd,  $J=8.72, 2.53, 2.15$  Hz, 2 H), 7.60(ddd,  $J=9.79, 4.36, 1.01$  Hz, 2 H), 7.36(d,  $J=6.82$  Hz, 2 H), 7.18(dd,  $J=5.05, 3.54$  Hz, 1 H), 4.14(d,

$J=5.81$  Hz, 2 H), 3.90 - 3.99(m, 2 H), 1.50(q,  $J=7.07$  Hz, 2 H), 0.65 - 0.75(m, 1 H), 0.42(ddd,  $J=7.96, 5.68, 4.04$  Hz, 2 H), 0.03(td,  $J=5.18, 4.29$  Hz, 2 H)。

5 實例106



*N*-{[1,3-雙(1-乙基丙基)-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基]羰基}甘胺酸

10 106a) *N,N'*-雙(1-乙基丙基)脲。取含羰基二咪唑(3.0克, 18.5毫莫耳)與3-氨基戊烷(4.66毫升, 40毫莫耳)之二甲基甲醯胺(25毫升)混合物於70°C下加熱3小時。混合物冷卻, 分溶於乙酸乙酯與1莫耳濃度鹽酸之間。水相經乙酸乙酯萃取, 合併之萃液經1莫耳濃度鹽酸洗滌, 乾燥與蒸發成固體(3.6克, 97%)。  $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm 5.37(s, 2 H), 1.55(q,  $J=7.33$  Hz, 4 H), 1.13(s, 12 H), 0.76(t,  $J=7.45$  Hz, 6 H)。

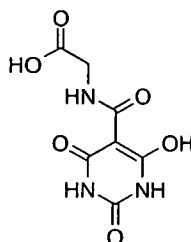
20 106b) 1,3-雙(1-乙基丙基)-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-嘓啶三酮。取含 *N,N'*-雙(1-乙基丙基)脲(1.03克, 5.15毫莫耳)之氯仿(60毫升)經丙二醯二氯(600微升, 6.2毫莫耳)處理, 於70°C下加熱3小時。混合物經1莫耳濃度鹽酸(x2)洗滌, 乾燥與蒸發。經急驟層析法(己烷 - 50%乙酸乙



酯之己烷溶液)，產生標題化合物(540毫克，39%)。  
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 氯仿- $d$ ) $\delta$  ppm 4.45 - 4.76(m, 2 H), 3.66(s, 2 H), 1.91 - 2.14(m, 4 H), 1.55 - 1.87(m, 4 H), 0.85(t,  $J=7.45$  Hz, 12 H)。

5 106c) *N*-{[1,3-雙(1-乙基丙基)-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四  
氫-5-嘓啶基]羰基}甘胺酸。取含1,3-雙(1-乙基丙基)-  
 2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-嘓啶三酮(540毫克，2.0毫莫耳)與二  
 異丙基乙基胺(690微升，4.0毫莫耳)之二氯甲烷(50毫  
 10 升)混合物經異氰酸基乙酸乙酯(270微升，2.4毫莫耳)  
 處理，攪拌一夜。混合物經1莫耳濃度鹽酸(x2)洗滌，  
 乾燥與蒸發。殘質溶於乙醇(6毫升)，以6莫耳濃度氫  
 氧化鈉(4.0毫升)處理。攪拌混合物72小時，酸化，以  
 乙酸乙酯(x2)萃取，乾燥與蒸發。殘質保存在-10°C下  
 15 一夜，結晶。固體於己烷中形成漿物，收集，以己烷  
 洗滌，產生標題化合物(300毫克，40%)。  $^1\text{H}$   
 $\text{NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$  ppm 13.10(br. s, 1 H),  
 10.20(br s, 1 H), 4.65(br. s, 2 H), 4.13(d,  $J=5.81$  Hz,  
 2 H), 2.02(br. s, 4 H), 1.69(br. s, 4 H), 0.77(t,  $J=7.33$   
 20 Hz, 12 H)。

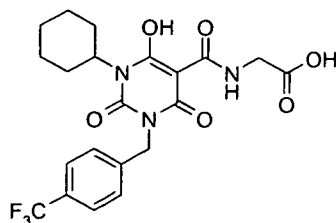
### 實例107



N-[(6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基)羰基]甘胺酸

取巴比妥酸(512 毫克, 4 毫莫耳)溶於二氯甲烷(3 毫升)與 DMF(5 毫升)之混合物中。依序添加 *N,N*-二異丙基乙基胺(2 毫升)與異氰酸基乙酸乙酯(645 毫克, 5 毫莫耳), 攪拌溶液一夜。蒸發所有揮發物後, 殘質再溶於乙醇(5 毫升)與 1M NaOH 水溶液(5 毫升)中。於室溫下攪拌 1 小時後, 添加 1M HCl 水溶液。收集所得固體, 以水洗滌, 真空乾燥一夜, 產生標題化合物(202 毫克, 22%)。LC/MS  $m/z$  230( $M+H^+$ )。

## 實例 108

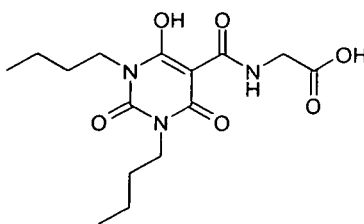
N-[(1-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-3-{[4-(三氟甲基)苯基]甲基}-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基)羰基]甘胺酸

取含 *N*-[(1-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基)羰基]甘胺酸乙酯(340 毫克, 1.0 毫莫耳)、碳酸鉀粉末(750 毫克, 5.35 毫莫耳)與 4-三氟甲基苄基溴(478 微升, 2.0 毫莫耳)之二甲基乙醯胺(5 毫升)混合物於 100°C 下激烈攪拌 3 小時。混合物倒至 1 莫耳濃度鹽酸, 以乙酸乙酯(x2)萃取。合併之有機溶液經 1 莫耳濃度鹽酸洗滌與蒸發。殘質經急驟層析純化(10-50%乙酸乙酯之己烷溶液), 取所需溶離份蒸發, 溶於乙醇(5 毫升)中, 添加 1 莫耳濃度氫氧化鈉溶液

(3.0 毫升)。攪拌混合物一夜，酸化，以乙酸乙酯(x2)萃取，合併之萃液經 1 莫耳濃度鹽酸洗滌，乾燥與蒸發。自乙醇-水中再結晶，產生標題化合物(176 毫克，37.5%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) $\delta$  ppm 13.10(br. s., 1 H), 10.13(br. s., 1 H), 7.69(d, *J*=8.08 Hz, 2 H), 7.51(d, *J*=8.08 Hz, 2 H), 5.07(s, 2 H), 4.64(t, *J*=12.13 Hz, 1 H), 4.13(d, *J*=5.81 Hz, 2 H), 2.13 - 2.32(m, 2 H), 1.78(d, *J*=12.63 Hz, 2 H), 1.50 - 1.72(m, 3 H), 1.28(q, 2 H), 1.11(q, *J*=13.22 Hz, 1 H)。

10

## 實例109



*N*-[(1,3-二丁基-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-咪啉基)羰基]甘胺酸

15

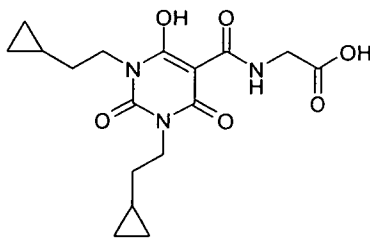
109a) 1,3-二丁基-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-咪啉三酮。取異氰酸1-丁基酯(2.25毫升，20毫莫耳)與丁基胺(1.98毫升，20毫莫耳)於二氯甲烷(100毫升)中共同攪拌2小時。添加丙二醯二氯(2.14毫升，22毫莫耳)，混合物於溫和回流下加熱2小時。混合物經1莫耳濃度鹽酸(x2)洗滌，乾燥與蒸發。經急驟層析法(己烷 - 25% 乙酸乙酯-己烷)，產生標題化合物(1.32克，27%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz,

20

1.28(tq,  $J=7.49, 7.33$  Hz, 4 H), 0.89(t,  $J=7.33$  Hz, 6 H)。

109b) *N*-[(1,3-二丁基-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基)羰基]甘胺酸。取含1,3-二丁基-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-嘓啶三酮(1.3毫克, 5.5毫莫耳)與二異丙基乙基胺(1.9毫升, 11.0毫莫耳)之二氯甲烷(20毫升)混合物經異氰酸基乙酸乙酯(673微升, 6.0毫莫耳)處理, 攪拌24小時。混合物經1莫耳濃度鹽酸(x2)洗滌, 乾燥與蒸發。殘質溶於乙醇(5毫升), 以6莫耳濃度氫氧化鈉(3毫升)處理, 攪拌2小時。混合物經1莫耳濃度鹽酸酸化, 攪拌30分鐘, 產生之固體自乙酸-水中結晶, 產生標題化合物(1.2克, 64%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) $\delta$  ppm 13.10(br. s., 1 H), 10.11(t,  $J=6.19$  Hz, 1 H), 4.13(d,  $J=5.81$  Hz, 2 H), 3.81(t, 4 H), 1.43 - 1.63(m, 4 H), 1.14 - 1.41(m, 4 H), 0.89(t,  $J=7.33$  Hz, 6 H)。

### 實例110



20 *N*-{[1,3-雙(2-環丙基乙基)-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基]羰基}甘胺酸

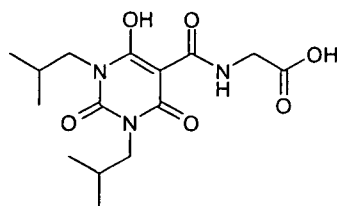
110a) *N,N'*-雙(2-環丙基乙基)脲。取含環丙基乙基胺鹽酸鹽(5.15克, 42.35毫莫耳)、碳酸鈉(4.56克, 43毫莫耳)與羰基二咪唑(2.99克, 18.4毫莫耳)之二甲基甲醯胺(30毫升)混合物於加壓瓶中密封, 於100°C下加熱2小時。混合物經1莫耳濃度鹽酸酸化, 以乙酸乙酯(x2)萃取。合併之萃液經1莫耳濃度鹽酸洗滌, 乾燥與蒸發, 產生標題化合物(3.28克, 79%)。 <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)δ ppm 5.77(br. s., 2 H), 3.03(t, *J*=6.95 Hz, 4 H), 1.25(q, *J*=7.07 Hz, 4 H), 0.50 - 0.76(m, 2 H), 0.26 - 0.48(m, 4 H), -0.17 - 0.16(m, 4 H)。

110b) 1,3-雙(2-環丙基乙基)-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-嘓啶三酮。添加丙二醯二氯(2.02毫升, 20.8毫莫耳)至含*N,N'*-雙(2-環丙基乙基)脲(3.26克, 16.6毫莫耳)之二氯甲烷(200毫升)溶液中, 混合物於溫和回流下加熱2小時。混合物經1莫耳濃度鹽酸洗滌, 蒸發, 經急驟層析法純化(己烷 - 25% 乙酸乙酯 - 己烷), 產生標題化合物(1.05克, 24%)。 <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*)δ ppm 3.94(t, 4 H), 3.61(s, 2 H), 1.46(q, 4 H), 0.55 - 0.75(m, 2 H), 0.33 - 0.49(m, 4 H), -0.04 - 0.08(m, 4 H)。

110c) *N*-{[1,3-雙(2-環丙基乙基)-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基]羰基}甘胺酸。取含1,3-雙(2-環丙基乙基)-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-嘓啶三酮(1.05克, 3.97毫莫耳)與二異丙基乙基胺(1.51毫升, 8.7毫莫耳)之二氯甲烷(50毫升)混合物經異氰酸基乙酸乙酯(980微升, 8.7毫

莫耳)處理與攪拌一夜。混合物經1莫耳濃度鹽酸(x2)洗滌，乾燥與蒸發。殘質溶於乙醇(6毫升)，以6莫耳濃度氫氧化鈉(4毫升)處理，與攪拌2小時。混合物經1莫耳濃度鹽酸酸化，攪拌30分鐘，產生之固體自乙酸-水中再結晶，產生標題化合物(1.1克，76%)。 <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) $\delta$  ppm 13.09(br. s, 1 H), 10.10(t, *J*=5.81 Hz, 1 H), 4.13(d, *J*=5.81 Hz, 2 H), 3.86 - 3.95(m, 4 H), 1.45(q, *J*=7.07 Hz, 4 H), 0.62 - 0.72(m, *J*=15.13, 12.28, 7.33, 4.93 Hz, 2 H), 0.38(ddd, *J*=7.96, 5.68, 4.04 Hz, 4 H), -0.00(q, *J*=4.80 Hz, 4 H)。

## 實例111



*N*-[[6-羥基-1,3-雙(2-甲基丙基)-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基]羰基}甘胺酸

111a) *N,N'*-雙(2-甲基丙基)脲。取含異丁基胺(3.98毫升，40毫莫耳)與羰基二咪唑(3.0克，18.5毫莫耳)之二甲基甲醯胺(6毫升)混合物於加壓燒瓶中密封，於75°C下加熱2小時。混合物經1莫耳濃度鹽酸酸化，以乙酸乙酯(x2)萃取。合併之萃液經1莫耳濃度鹽酸洗滌，乾燥與蒸發，產生標題化合物(3.2克，93%)。 <sup>1</sup>H NMR(400

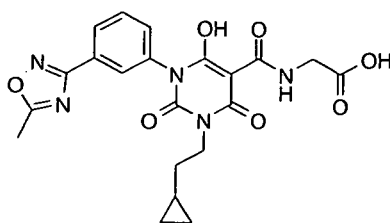
MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$  ppm 5.79(br. s., 2 H), 2.81(d,  $J=6.82$  Hz, 4 H), 1.59(dq,  $J=13.39, 6.69$  Hz, 2 H), 0.82(d,  $J=6.82$  Hz, 12 H)。

5 111b) 1,3-雙(2-甲基丙基)-2,4,6(1H,3H,5H)-嘓啶三酮。添加  
丙二醯二氯(2.2毫升, 22.3毫莫耳)至含 $N,N'$ -雙(2-甲基  
10 丙基)脲(3.2克, 18.6毫莫耳)之二氯甲烷(175毫升)溶  
液中, 混合物於溫和回流下加熱2小時。混合物經1莫  
耳濃度鹽酸洗滌, 蒸發, 經急驟層析法純化(己烷 -  
25% 乙酸乙酯-己烷), 產生標題化合物(3.38克,  
76%)。 $^1\text{H}$  NMR(400 MHz, 氯仿- $d$ ) $\delta$  ppm 3.75(d,  
 $J=7.33$  Hz, 4 H), 3.70(s, 2 H), 2.07(dq,  $J=13.89, 7.07$   
Hz, 2 H), 0.92(d,  $J=6.82$  Hz, 12 H)。

15 111c)  $N$ -{[6-羥基-1,3-雙(2-甲基丙基)-2,4-二氧基-1,2,3,4-四  
20 氫-5-嘓啶基]羧基}甘胺酸。取含1,3-雙(2-甲基丙基)-  
2,4,6(1H,3H,5H)-嘓啶三酮(3.3克, 13.73毫莫耳)與二  
異丙基乙基胺(5.2毫升, 30毫莫耳)之二氯甲烷(100毫  
升)混合物經異氰酸基乙酸乙酯(3.36毫升, 30毫莫耳)  
處理, 並攪拌一夜。混合物經1莫耳濃度鹽酸(x2)洗  
滌, 乾燥與蒸發成固體, 於己烷中形成漿物, 收集。  
固體溶於乙醇(10毫升), 以6莫耳濃度氫氧化鈉(6毫升)  
處理, 並攪拌2小時。混合物經6莫耳濃度鹽酸酸化,  
以6莫耳濃度鹽酸稀釋, 攪拌30分鐘, 產生之固體自

乙酸-水中再結晶，產生標題化合物(3.15克，67%)。  
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$  ppm 13.11(br. s, 1 H), 10.13(t,  $J=5.81$  Hz, 1 H), 4.13(d,  $J=5.81$  Hz, 2 H), 3.67(d,  $J=7.33$  Hz, 4 H), 2.02(dq,  $J=13.80, 6.92$  Hz, 2 H), 0.85(d,  $J=6.82$  Hz, 12 H)。

## 實例112



*N*-(3-(2-環丙基乙基)-6-羥基-1-[3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基]-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-咪啉基)羰基)甘胺酸

112a) 1-(2-環丙基乙基)-3-[3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基]-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-咪啉三酮。取含環丙基乙基胺鹽

酸鹽(588毫克，4.84毫莫耳)之氯仿(50毫升)經二異丙基乙基胺(2.1毫升，12.0毫莫耳)處理後，以3-(3-異氰酸基苯基)-5-甲基-1,2,4-噁二唑(973毫克，4.84毫莫耳)處理。攪拌混合物2小時，添加丙二醯二氯(583微升，6.0毫莫耳)，混合物於63°C下加熱2小時。混合物經1莫耳濃度鹽酸洗滌，經急驟層析法純化(0-4.0% 甲醇之二氯甲烷溶液)，產生標題化合物(425毫克，25%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 氯仿-*d*) $\delta$  ppm 8.19(ddd,  $J=7.96, 1.39, 1.26$  Hz, 1 H), 7.95(t,  $J=1.77$  Hz, 1 H), 7.64(t,  $J=8.08$



Hz, 1 H), 7.36(ddd,  $J=7.96, 2.15, 1.01$  Hz, 1 H), 4.03 - 4.09(m, 2 H), 3.89(s, 2 H), 2.68(s, 3 H), 1.54 - 1.57(m, 1 H), 0.67 - 0.77(m, 1 H), 0.46 - 0.52(m, 2 H), 0.10(td,  $J=5.24, 4.42$  Hz, 2 H)。

5

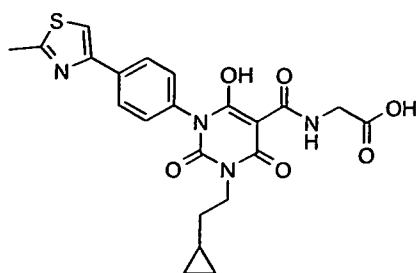
112b) *N*-({3-(2-環丙基乙基)-6-羥基-1-[3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基]-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基}羰基)甘胺酸。取含1-(2-環丙基乙基)-3-[3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基]-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-嘧啶三酮(418毫克, 1.18毫莫耳)與二異丙基乙基胺(408微升, 2.36毫莫耳)之二氯甲烷(50毫升)混合物經異氰酸基乙酸乙酯(160微升, 1.41毫莫耳)處理, 並攪拌一夜。混合物經1莫耳濃度鹽酸(x2)洗滌, 乾燥與蒸發。殘質溶於乙醇(5毫升), 以6莫耳濃度氫氧化鈉(2.0毫升)處理。攪拌混合物2小時, 酸化, 以乙酸乙酯(x2)萃取, 乾燥與蒸發。經急驟層析法(二氯甲烷至3.5%甲醇-0.1%乙酸), 產生標題化合物, 自乙酸-水中再結晶(290毫克, 54%)。  $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$  ppm 13.10 (br. s, 1 H), 10.06(br. s, 1 H), 8.05(d,  $J=7.83$  Hz, 1 H), 7.98(s, 1 H), 7.67(t,  $J=7.83$  Hz, 1 H), 7.55(d,  $J=7.33$  Hz, 1 H), 4.14(d,  $J=5.81$  Hz, 2 H), 3.88 - 3.98(m, 2 H), 2.68(s, 3 H), 1.50(q,  $J=7.16$  Hz, 2 H), 0.66 - 0.76(m, 1 H), 0.42(ddd,  $J=7.83, 5.68, 4.17$  Hz, 2 H), -0.01 - 0.08(m, 2 H)。

10

15

20

## 實例113



*N*-({3-(2-環丙基乙基)-6-羥基-1-[4-(2-甲基-1,3-噻唑-4-基)苯基]-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-咪啉基}羰基)甘胺酸

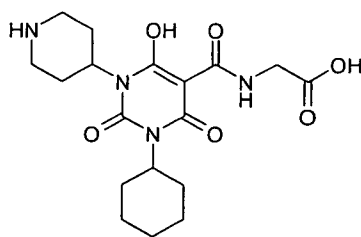
113a) 1-(2-環丙基乙基)-3-[4-(2-甲基-1,3-噻唑-4-基)苯基]-

2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-咪啉三酮。取含環丙基乙基胺鹽酸鹽(620毫克, 5.1毫莫耳)之氯仿(50毫升)經二異丙基乙基胺(2.1毫升, 12.0毫莫耳)處理後, 以4-(4-異氰酸基苯基)-2-甲基-1,3-噻唑(1.1克, 5.1毫莫耳)處理。攪拌混合物2小時, 添加丙二醯二氯(583微升, 6.0毫莫耳), 混合物於63°C下加熱2小時。混合物經1莫耳濃度鹽酸洗滌, 經急驟層析法純化(0-7.0% 甲醇之二氯甲烷溶液), 產生標題化合物(620毫克, 33%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, 氯仿-*d*) δppm 8.03(d, *J*=8.59 Hz, 2 H), 7.39(s, 1 H), 7.26(d, *J*=8.84 Hz, 2 H), 4.01 - 4.10(m, 2 H), 3.88(s, 2 H), 2.81(s, 3 H), 1.58(q, 2 H), 0.67 - 0.78(m, 1 H), 0.44 - 0.50(m, 2 H), 0.06 - 0.13(m, 2 H)。

113b) *N*-({3-(2-環丙基乙基)-6-羥基-1-[4-(2-甲基-1,3-噻唑-4-基)苯基]-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-咪啉基}羰基)甘

胺酸。取含1-(2-環丙基乙基)-3-[4-(2-甲基-1,3-噻唑-4-基)苯基]-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-嘧啶三酮(618毫克, 1.67毫莫耳)與二異丙基乙基胺(578微升, 3.34毫莫耳)之二氯甲烷(50毫升)混合物經異氰酸基乙酸乙酯(224微升, 2.0毫莫耳)處理, 並攪拌一夜。混合物經1莫耳濃度鹽酸(x2)洗滌, 乾燥與蒸發。殘質溶於乙醇(5毫升), 以6莫耳濃度氫氧化鈉(2.0毫升)處理。攪拌混合物2小時, 酸化, 以乙酸乙酯(x2)萃取, 乾燥與蒸發。經急驟層析法(二氯甲烷至3.5%甲醇-0.1%乙酸), 產生標題化合物, 自乙醚中得到固體(210毫克, 27%)。 <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)d. ppm 13.11(br. s, 1 H), 10.08(br. s, 1 H), 7.97 - 8.05(m, 3 H), 7.37(d, *J*=6.82 Hz, 2 H), 4.14(d, *J*=5.56 Hz, 2 H), 3.88 - 3.98(m, 2 H), 2.74(s, 3 H), 1.50(q, *J*=7.07 Hz, 2 H), 0.65 - 0.75(m, 1 H), 0.37 - 0.46(m, 2 H), 0.03(q, *J*=4.72 Hz, 2 H)。

## 實例114



20 *N*-[[3-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-1-(4-哌啶基)-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基]羰基}甘胺酸

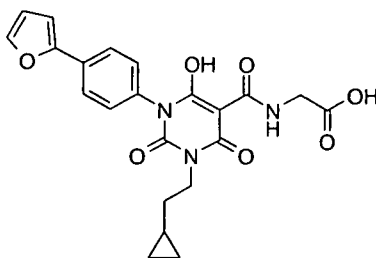
- 114a) 4-(1,3-二氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-基)-1-哌啶甲酸  
苯基甲酯。取含4-羥基-1-哌啶甲酸苄基酯(2.0克, 8.5  
毫莫耳)、酞醯亞胺(2.5克, 17毫莫耳)、三苯基膦  
(4.46克, 17毫莫耳)與偶氮二羧酸二異丙酯(3.345毫  
升, 17毫莫耳)之混合物於四氫呋喃(60毫升中共同攪  
拌5小時。混合物於矽膠上蒸發與層析(己烷至60% 乙  
酸乙酯 - 己烷)。取溶離份靜置時, 產生結晶產物(1.5  
克, 48%)。  $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$  ppm  
7.76 - 7.94(m, 5 H), 7.37 - 7.41(m, 3 H), 7.30 -  
7.37(m, 1 H), 4.71 - 4.83(m, 1 H), 4.18 - 4.29(m, 1 H),  
4.14(d,  $J=13.64$  Hz, 2 H), 2.16(dd, 2 H), 1.73(d,  
 $J=10.36$  Hz, 2 H), 1.18(d,  $J=6.32$  Hz, 2 H)。
- 114b) 4-胺基-1-哌啶甲酸苯基甲酯。取含4-(1,3-二氧基-1,3-  
二氫-2H-異吲哚-2-基)-1-哌啶甲酸苯基甲酯(1.5克,  
4.11毫莫耳)與25%胼水合物(10.0毫升)之乙醇(20毫升)  
混合物於回流下加熱30分鐘。混合物蒸發, 再經乙醇  
稀釋, 再蒸發成固體。固體於乙醚中形成漿物, 收  
集, 以乙醚洗滌, 濾液蒸發, 產生標題化合物之油狀  
物(全收量)。  $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 氯仿- $d$ ) $\delta$ ppm 7.25  
- 7.45(m, 5 H), 5.14(s, 2 H), 4.89 - 5.07(m, 1 H), 3.18  
- 3.42(m, 2 H), 2.76 - 2.95(m, 2 H), 1.74 - 1.94(m, 2  
H), 1.51 - 1.68(m, 2 H), 1.28(d,  $J=6.06$  Hz, 2 H)。

114c) 4-(3-環己基-2,4,6-三氧基四氫-1(2H)-嘓啉基)-1-哌啉甲酸苯基甲酯。取含4-胺基-1-哌啉甲酸苯基甲酯(700毫克, 2.98毫莫耳)與異氰酸環己基酯(457微升, 3.6毫莫耳)之混合物於氯仿(60毫升)中攪拌2小時。添加丙二醯二氯(350微升, 3.6毫莫耳), 混合物於50°C下攪拌2小時。混合物經1莫耳濃度鹽酸(x2)洗滌, 於矽膠上蒸發。經急驟層析法(二氯甲烷至30% 甲醇之二氯甲烷溶液), 產生標題化合物(350毫克, 80%)。 <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7.24 - 7.47(m, 5 H), 5.10(s, 2 H), 4.61 - 4.78(m, 1 H), 4.35 - 4.52(m, 1 H), 4.09(d, *J*=10.86 Hz, 2 H), 3.70(s, 2 H), 2.85(d, *J*=26.02 Hz, 2 H), 2.20 - 2.33(m, 2 H), 2.14(dd, 1 H), 1.78(d, 2 H), 1.58(d, *J*=11.12 Hz, 4 H), 1.00 - 1.34(m, 5 H)。

114d) *N*-{[3-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-1-(4-哌啉基)-1,2,3,4-四氫-5-嘓啉基]羰基}甘胺酸。取含4-(3-環己基-2,4,6-三氧基四氫-1(2H)-嘓啉基)-1-哌啉甲酸苯基甲酯(530毫克, 1.24毫莫耳)與二異丙基乙基胺(536微升, 3.1毫莫耳)之氯仿(50毫升)混合物經異氰酸基乙酸乙酯(225微升, 2.0毫莫耳)處理, 並攪拌一夜。混合物經1莫耳濃度鹽酸(x2)洗滌, 乾燥與蒸發。殘質溶於異丙醇(30毫升), 溶液經氫氣沖刷, 添加10% 鈀/碳觸媒(100毫克)。混合物於氫蒙氣與50 psi下振盪2小時。

混合物過濾，蒸發，以1莫耳濃度氫氧化鈉溶液處理一夜。酸化，以乙酸乙酯萃取。經製備性HPLC(10至80%乙腈-水-0.1%TFA)，產生標題化合物(120毫克，24%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δppm 13.17(s, 1 H), 10.18(s, 1 H), 8.74(d, *J*=11.12 Hz, 1 H), 8.32 - 8.40(m, 1 H), 8.29(s, 1 H), 4.95(t, *J*=12.63 Hz, 1 H), 4.63(t, *J*=12.63 Hz, 1 H), 4.15(d, *J*=5.81 Hz, 2 H), 3.36(d, *J*=12.13 Hz, 2 H), 3.02(q, *J*=12.55 Hz, 2 H), 2.61 - 2.73(m, 2 H), 2.20 - 2.31(m, 2 H), 1.79(d, *J*=12.38 Hz, 4 H), 1.62(s, 3 H), 1.22 - 1.34(m, 2 H), 1.10(d, *J*=16.42 Hz, 1 H)。

## 實例115



*N*-({3-(2-環丙基乙基)-1-[4-(2-呋喃基)苯基]-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基}羰基)甘胺酸

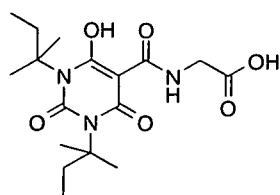
115a) 1-(2-環丙基乙基)-3-[4-(2-呋喃基)苯基]-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-嘓啶三酮。取含環丙基乙基胺鹽酸鹽(693毫克，5.67毫莫耳)之氣仿(50毫升)經二異丙基乙基胺(1.04毫升，6.0毫莫耳)處理後，以2-(4-異氰酸

基苯基)呋喃(1.05克，5.67毫莫耳)處理。攪拌混合物2小時，添加丙二醯二氯(665 微升，6.84毫莫耳)，混合物於63°C下加熱2小時。混合物經1莫耳濃度鹽酸洗滌，經急驟層析法純化(0-3.5% 甲醇之二氯甲烷溶液)，產生標題化合物(330毫克，17%)。 <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) $\delta$  ppm 7.75(d, *J*=8.59 Hz, 2 H), 7.59 - 7.63(m, 1 H), 7.55 - 7.59(m, 1 H), 7.27(d, *J*=8.59 Hz, 2 H), 7.18(dd, *J*=5.05, 3.54 Hz, 1 H), 3.88(s, 2 H), 3.84(t, 2 H), 1.44(q, *J*=7.33 Hz, 2 H), 0.63 - 0.76(m, 1 H), 0.36 - 0.44(m, 2 H), 0.01 - 0.07(m, 2 H)。

115b) *N*-({3-(2-環丙基乙基)-1-[4-(2-呋喃基)苯基]-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基}羰基)甘胺酸。取含1-(2-環丙基乙基)-3-[4-(2-呋喃基)苯基]-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-嘓啶三酮(330毫克，0.976毫莫耳)與二異丙基乙基胺(337微升，1.95毫莫耳)之二氯甲烷(80毫升)混合物經異氰酸基乙酸乙酯(131微升，1.17毫莫耳)處理，並攪拌一夜。混合物經1莫耳濃度鹽酸(x2)洗滌，乾燥與蒸發。殘質溶於乙醇(5毫升)，以6莫耳濃度氫氧化鈉(2.0毫升)處理。攪拌混合物2小時，酸化，以乙酸乙酯(x2)萃取，乾燥與蒸發。經急驟層析法(二氯甲烷至3.5%甲醇-0.1%乙酸)；產物仍然不純，再度層析(己烷-乙酸乙酯)，產生標題化合物(30毫克，

7%)。  $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$  ppm 13.10(s, 1 H), 10.08(br. s., 1 H), 7.80(s, 2 H), 7.78(s, 1 H), 7.36(d,  $J=7.33$  Hz, 2 H), 7.04(d,  $J=3.28$  Hz, 1 H), 6.64(dd,  $J=3.28, 1.77$  Hz, 1 H), 4.14(d,  $J=5.81$  Hz, 2 H), 3.94(t, 2 H), 1.50(q,  $J=6.65$  Hz, 2 H), 0.63 - 0.77(m, 1 H), 0.36 - 0.46(m, 2 H), -0.01 - 0.07(m, 2 H)。

## 實例116



*N*-{[1,3-雙(1,1-二甲基丙基)-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基]羰基}甘胺酸

116a) *N,N'*-雙(1,1-二甲基丙基)脲。取含羰基二咪唑(3.0克, 18.5毫莫耳)與第三戊基胺(4.7毫升, 40毫莫耳)之二甲基甲醯胺(25毫升)混合物於70°C下加熱3小時。混合物冷卻, 分溶於乙酸乙酯與1莫耳濃度鹽酸之間。水相經乙酸乙酯萃取, 合併之萃液經1莫耳濃度鹽酸洗滌, 乾燥與蒸發成固體(2.9克, 78%)。  $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$  ppm 5.37(s, 2 H), 1.55(q,  $J=7.33$  Hz, 4 H), 1.13(s, 12 H), 0.76(t,  $J=7.45$  Hz, 6 H)。



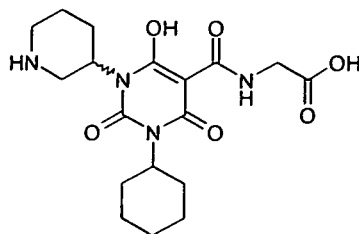
116b) 1,3-雙(1,1-二甲基丙基)-2,4,6(1H,3H,5H)-嘓啶三酮。

取含*N,N'*-雙(1,1-二甲基丙基)脲(1.6克, 8.0毫莫耳)之  
氣仿(60毫升)經丙二醯二氣(935微升, 9.6毫莫耳)處  
理, 於70°C下加熱3小時。混合物經1莫耳濃度鹽酸(x2)  
5 洗滌, 乾燥與蒸發。經急驟層析法(己烷 - 50%乙酸乙  
酯之己烷溶液), 產生標題化合物(960毫克, 44%)。  
1H NMR(400 MHz, 氣仿-*d*) $\delta$  ppm 3.49(s, 2 H),  
2.04(q,  $J=7.41$  Hz, 4 H), 1.55(s, 12 H), 0.85(t,  $J=7.45$   
Hz, 6 H)。

10 116c) *N*-{[1,3-雙(1,1-二甲基丙基)-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基]羰基}甘胺酸。取含1,3-雙(1,1-

二甲基丙基)-2,4,6(1H,3H,5H)-嘓啶三酮(960毫克, 3.5  
毫莫耳)與二異丙基乙基胺(1.21毫升, 7.0毫莫耳)之二  
氯甲烷(50毫升)混合物經異氰酸基乙酸乙酯(482微  
升, 4.3毫莫耳)處理, 並攪拌一夜。混合物經1莫耳濃  
度鹽酸(x2)洗滌, 乾燥與蒸發。殘質溶於乙醇(10毫  
升), 以6莫耳濃度氫氧化鈉(5.0毫升)處理。攪拌混合  
物72小時, 酸化, 以乙酸乙酯(x2)萃取, 乾燥與蒸  
發。殘質保存在-10°C下一夜, 結晶。固體於己烷中形  
成漿物, 收集, 以己烷洗滌, 產生標題化合物(600毫  
克, 46%)。 1H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) $\delta$  ppm  
12.71(br. s, 1 H), 10.12(t,  $J=6.06$  Hz, 1 H), 4.08(d,  
 $J=5.81$  Hz, 2 H), 2.00 - 2.10(m, 4 H), 1.54(s, 12 H),  
0.79(m, 6 H)。

## 實例117



N-([3-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-1-(3-哌啶基)-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基]羰基}甘胺酸

117a) 3-(3-環己基-2,4,6-三氧基四氫-1(2H)-嘧啶基)-1-哌啶

甲酸苄基甲酯。取含3-胺基哌啶-1-甲酸苄基酯鹽酸鹽

(1.51克，5.57毫莫耳)、二異丙基乙基胺(965微升，

5.57毫莫耳)與異氰酸環己基酯(708微升，5.57毫莫耳)

之混合物於二氯甲烷(60毫升)中共同攪拌一夜。混合

物經1莫耳濃度鹽酸(x2)洗滌，溶液乾燥。添加丙二醯

二氯(650微升，6.68毫莫耳)，混合物於溫和回流下加

熱4小時。混合物經1莫耳濃度鹽酸(x2)洗滌，溶液乾

燥與蒸發。自乙醚中得到標題化合物固體(1.0克，

42%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)δ ppm 7.24 -

7.47(m, 5 H), 5.09(s, 2 H), 4.35 - 4.58(m, 2 H),

3.98(d, 2 H), 3.68(d, *J*=4.29 Hz, 2 H), 3.35 - 3.60(m,

1 H), 2.32(q, 1 H), 2.07 - 2.21(m, 2 H), 1.66 - 1.87(m,

5 H), 1.53 - 1.65(m, 3 H), 1.36 - 1.50(m, 1 H), 1.26(q,

*J*=13.05 Hz, 2 H), 1.03 - 1.15(m, 1 H)。

117b) 3-[3-環己基-5-({[2-(乙基氧)-2-氧基乙基]胺基}羰基)-

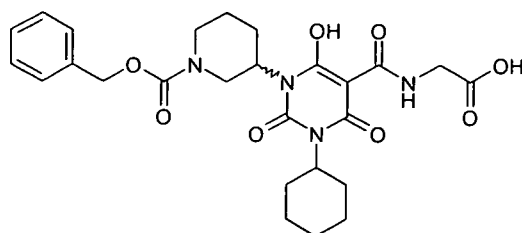
6-羥基-2,4-二氧基-3,4-二氫-1(2H)-嘧啶基]-1-哌啶甲

酸苯基甲酯。取含3-(3-環己基-2,4,6-三氧基四氫-1(2*H*)-嘓啶基)-1-哌啶甲酸苯基甲酯(1.0克, 3.5毫莫耳)與二異丙基乙基胺(1.2毫升, 7.0毫莫耳)之二氯甲烷(60毫升)混合物經異氰酸基乙酸乙酯(450微升, 4.0毫莫耳)處理, 並攪拌一夜。混合物經1莫耳濃度鹽酸(x2)洗滌, 乾燥與蒸發成玻璃狀固體(1.3克, 67%)。1H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) $\delta$  ppm 10.17(br. s., 1 H), 7.15 - 7.51(m, 5 H), 4.93 - 5.26(m, 2 H), 4.50 - 4.79(m, 2 H), 4.17 - 4.27(m, 2 H), 4.08 - 4.17(m, 2 H), 3.93 - 4.07(m, 2 H), 3.51 - 3.73(m, 1 H), 2.58 - 2.85(m, 1 H), 2.33 - 2.48(m, 1 H), 2.11 - 2.34(m, 2 H), 1.68 - 1.86(m, 4 H), 1.62(d, *J*=11.62 Hz, 3 H), 1.35 - 1.53(m, 1 H), 1.24 - 1.34(m, 2 H), 1.16 - 1.26(m, 4 H), 1.02 - 1.18(m, 1 H)。

117c) *N*-{[3-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-1-(3-哌啶基)-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基]羰基}甘胺酸氫溴酸鹽。取3-[3-環己基-5-({[2-(乙基氧)-2-氧基乙基]胺基}羰基)-6-羥基-2,4-二氧基-3,4-二氫-1(2*H*)-嘓啶基]-1-哌啶甲酸苯基甲酯(1.2克, 2.15毫莫耳)於含乙酸(30毫升)與48%氫溴酸(5.0毫升)之混合物中攪拌40小時-反應尚未完成。混合物於60°C下加熱2小時, 加水稀釋, 以乙酸乙酯(x5)萃取。合併之萃液經乾燥與蒸發, 自乙醚-己烷中再結晶, 產生標題化合物(160毫克, 20%)。1H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ ppm 12.84(br. s., 1 H),

10.11(s, 1 H), 8.86(s, 1 H), 5.12(s, 1 H), 4.63(t,  $J=12.00$  Hz, 1 H), 4.09(s, 2 H), 3.66(t,  $J=11.37$  Hz, 1 H), 3.28(d,  $J=10.61$  Hz, 2 H), 2.77(t,  $J=11.12$  Hz, 1 H), 2.36(dd,  $J=12.38, 3.54$  Hz, 1 H), 2.22 - 2.32(m, 2 H), 1.89(d,  $J=12.63$  Hz, 1 H), 1.69 - 1.81(m, 4 H), 1.55 - 1.67(m, 4 H), 1.27(q,  $J=12.88$  Hz, 2 H), 1.11(q,  $J=12.97$  Hz, 1 H)。

## 實例118

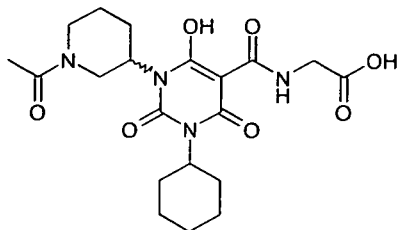


*N*-{[3-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-1-(1-{[(苯基甲基)氧]羰基}-3-哌啶基)-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基]羰基}甘胺酸

取 3-[3-環己基-5-({[2-(乙基氧)-2-氧基乙基]胺基}羰基)-6-羥基-2,4-二氧基-3,4-二氫-1(2*H*)-嘓啶基]-1-哌啶甲酸苯基甲酯(100 毫克, 0.18 毫莫耳)溶於乙醇(3.0 毫升), 以 6 莫耳濃度氫氧化鈉(1.5 毫升)處理。攪拌混合物 2 小時, 酸化, 以乙酸乙酯(x2)萃取。合併之萃液經 1 莫耳濃度鹽酸洗滌, 乾燥與蒸發成泡沫狀物(80 毫克, 84%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) $\delta$  ppm 13.11(s, 1 H), 10.17(s, 1 H), 7.30 - 7.40(m, 5 H), 5.10(s, 2 H), 4.57 - 4.69(m, 2 H), 4.13(d,  $J=5.81$  Hz, 2 H), 3.95 - 4.05(m, 2 H), 3.64(s, 1 H), 3.37(s, 1

H), 2.73(s, 1 H), 2.36 - 2.48(m, 1 H), 2.25(q,  $J=11.62$  Hz, 2 H), 1.70 - 1.82(m, 4 H), 1.62(d,  $J=11.37$  Hz, 3 H), 1.38 - 1.50(m, 1 H), 1.21 - 1.33(m, 2 H), 1.06 - 1.18(m, 1 H)。

5 實例119

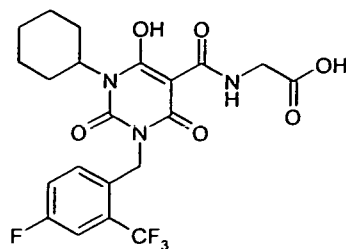


*N*-[[1-(1-乙醯基-3-哌啶基)-3-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基]羰基}甘胺酸

10 取含 *N*-[[3-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-1-(3-哌啶基)-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基]羰基}甘胺酸(500 毫克, 1.26 毫莫耳)之乙酸(5.0 毫升)與乙酸酐(5.0 毫升)溶液於 130°C 下加熱 2 小時。混合物冷卻, 以乙酸乙酯稀釋, 經 1 莫耳濃度鹽酸洗滌(x3), 乾燥與蒸發。經急驟層析法(二氯甲烷至 4% 甲醇-  
 15 0.1% 乙酸之二氯甲烷溶液), 自乙醇-水中再結晶, 產生標題化合物(170 毫克, 31%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) $\delta$  ppm 13.10(br. s., 1 H), 10.17(s, 1 H), 4.46 - 4.73(m, 2 H), 4.25 - 4.46(m, 1 H), 4.13(d,  $J=5.56$  Hz, 2 H), 3.67 - 3.92(m,  $J=4.55$  Hz, 1 H), 3.24 - 3.43(m, 1 H), 2.94(t,  $J=12.63$  Hz, 1 H), 2.34 - 2.48(m, 1 H), 2.25(m, 2 H), 1.97, 2.02(2 x s, 3 H), 1.69 - 1.87(m, 4 H), 1.62(m, 3 H), 1.41 - 1.57(m, 1 H), 1.19 - 1.37(m, 2 H), 0.97 - 1.18(m, 1 H)。

20

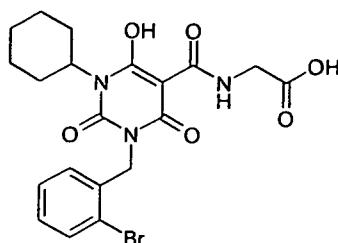
## 實例120



*N*-[(1-環己基-3-[[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]甲基]-6-羥基-2,4-  
5 二氧基-1,2,3,4-四氫-5-咪啶基)羧基]甘胺酸

取含 *N*-[(1-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-  
咪啶基)羧基]甘胺酸乙酯(340 毫克, 1.0 毫莫耳)、碳酸鉀粉  
末(750 毫克, 5.35 毫莫耳)與 4-氟-2-三氟甲基苄基溴(455 毫  
克, 1.77 毫莫耳)之二甲基乙醯胺(6 毫升)混合物於 100°C 下  
10 激烈攪拌 3 小時。混合物倒至 1 莫耳濃度鹽酸, 以乙酸乙酯  
(x2)萃取。合併之有機溶液經 1 莫耳濃度鹽酸洗滌與蒸發。  
殘質經急驟層析純化(10-50%乙酸乙酯之己烷溶液), 取所需  
溶離份蒸發, 溶於乙醇(5 毫升)中, 添加 1 莫耳濃度氫氧化  
鈉溶液(3.0 毫升)。攪拌混合物一夜, 酸化, 以乙酸乙酯(x2)  
15 萃取, 合併之萃液經 1 莫耳濃度鹽酸洗滌, 乾燥與蒸發。自  
己烷中再結晶, 產生標題化合物(184 毫克, 38%)。<sup>1</sup>H  
NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)δ ppm 13.10(br. s., 1 H),  
10.11(br. s., 1 H), 7.67(dd, *J*=9.09, 2.78 Hz, 1 H), 7.45(ddd,  
*J*=8.40, 2.65 Hz, 1 H), 7.29(dd, *J*=8.59, 5.31 Hz, 1 H),  
5.13(s, 2 H), 4.64(t, *J*=12.00 Hz, 1 H), 4.13(d, *J*=5.81 Hz, 2  
20 H), 2.24(q, 2 H), 1.78(d, *J*=12.63 Hz, 2 H), 1.53 - 1.73(m, 3  
H), 1.28(q, *J*=12.72 Hz, 2 H), 1.10(q, *J*=12.63 Hz, 1 H)。

## 實例121

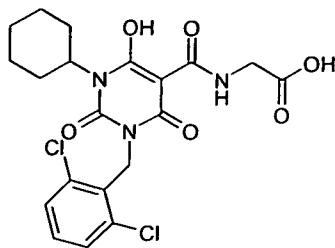


*N*-({3-[(2-溴苯基)甲基]-1-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基}羰基)甘胺酸

取含 *N*-[(1-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基)羰基]甘胺酸乙酯(340 毫克, 1.0 毫莫耳)、碳酸鉀粉末(750 毫克, 5.35 毫莫耳)與 2-溴苄基溴(480 毫克, 1.92 毫莫耳)之二甲基乙醯胺(6 毫升)混合物於 100°C 下激烈攪拌 3 小時。混合物倒至 1 莫耳濃度鹽酸中, 以乙酸乙酯(x2)萃取。合併之有機溶液經 1 莫耳濃度鹽酸洗滌與蒸發。殘質經急驟層析純化(10-50%乙酸乙酯之己烷溶液), 取所需溶離份蒸發, 溶於乙醇(5 毫升)中, 添加 1 莫耳濃度氫氧化鈉溶液(3.0 毫升)。混合物攪拌一夜, 酸化, 以乙酸乙酯(x2)萃取, 合併之萃液經 1 莫耳濃度鹽酸洗滌, 乾燥與蒸發。自乙醇-水中再結晶, 產生標題化合物(150 毫克, 38%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) $\delta$  ppm 13.11(br. s., 1 H), 10.12(br. s., 1 H), 7.65(dd, *J*=7.96, 1.14 Hz, 1 H), 7.32(ddd, *J*=7.52, 1.14 Hz, 1 H), 7.22(ddd, *J*=7.64, 1.64 Hz, 1 H), 7.03(dd, *J*=7.58, 1.26 Hz, 1 H), 5.00(s, 2 H), 4.65(t, *J*=12.13 Hz, 1 H), 4.13(d, *J*=5.81 Hz, 2 H), 2.25(q, 2 H), 1.79(d, *J*=12.88 Hz, 2 H), 1.54 - 1.72(m, 3 H), 1.28(q,

$J=13.14$  Hz, 2 H), 1.10(q,  $J=12.38$  Hz, 1 H)。

### 實例122

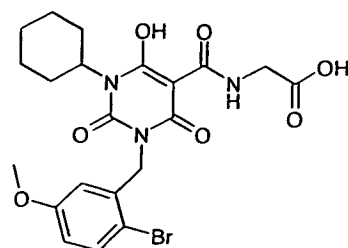


### N-[(1-環己基-3-[(2,6-二氯苄基)甲基]-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基}羰基)甘胺酸

取含 *N*-[(1-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基)羰基]甘胺酸乙酯(340 毫克, 1.0 毫莫耳)、碳酸鉀粉末(750 毫克, 5.35 毫莫耳)與 2,6-二氯苄基溴(440 毫克, 2.0 毫莫耳)之二甲基乙醯胺(6 毫升)混合物於 100°C 下激烈攪拌 3 小時。混合物倒至 1 莫耳濃度鹽酸, 以乙酸乙酯(x2)萃取。合併之有機溶液經 1 莫耳濃度鹽酸洗滌與蒸發。殘質經急驟層析純化(10-50%乙酸乙酯之己烷溶液), 取所需溶離份蒸發, 溶於乙醇(5 毫升)中, 添加 1 莫耳濃度氫氧化鈉溶液(3.0 毫升)。攪拌混合物一夜, 酸化, 以乙酸乙酯(x2)萃取, 合併之萃液經 1 莫耳濃度鹽酸洗滌, 乾燥與蒸發。自乙醇-水中再結晶, 產生標題化合物(150 毫克, 32%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δppm 13.07(br. s., 1 H), 9.98(br. s., 1 H), 7.43(dd, 2 H), 7.30(dd, 1 H), 5.26(s, 2 H), 4.60(t,  $J=12.00$  Hz, 1 H), 2.14 - 2.31(m, 2 H), 1.77(d,  $J=12.88$  Hz, 2 H), 1.47 - 1.66(m, 3 H), 1.27(q, 2 H), 1.10(q, 1 H)。



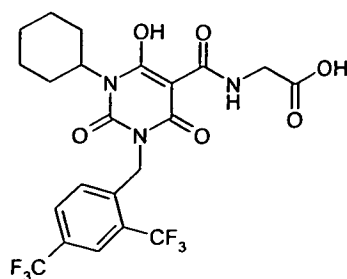
## 實例123



*N*-[(3-[[2-溴-5-(甲氧基)苯基]甲基}甲基]-1-環己基-6-羥基-2,4-二  
氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基)羰基]甘胺酸

取含 *N*-[(1-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基)羰基]甘胺酸乙酯(340 毫克, 1.0 毫莫耳)、碳酸鉀粉末(750 毫克, 5.35 毫莫耳)與 2-溴-5-甲氧基苄基溴(560 毫克, 2.0 毫莫耳)之二甲基乙醯胺(6 毫升)混合物於 100°C 下激烈攪拌 3 小時。混合物倒至 1 莫耳濃度鹽酸, 以乙酸乙酯(x2)萃取。合併之有機溶液經 1 莫耳濃度鹽酸洗滌與蒸發。殘質經急驟層析純化(10-50%乙酸乙酯之己烷溶液), 取所需溶離份蒸發, 溶於乙醇(5 毫升)中, 添加 1 莫耳濃度氫氧化鈉溶液(3.0 毫升)。攪拌混合物一夜, 酸化, 以乙酸乙酯(x2)萃取, 合併之萃液經 1 莫耳濃度鹽酸洗滌, 乾燥與蒸發。自乙酸-水中再結晶, 產生標題化合物(150 毫克, 29%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)δ ppm 13.04(br. s., 1 H), 10.12(br. s., 1 H), 7.55(d, *J*=8.84 Hz, 1 H), 6.84(dd, *J*=8.84, 3.03 Hz, 1 H), 6.50(d, *J*=2.78 Hz, 1 H), 4.94(s, 2 H), 4.65(t, *J*=11.75 Hz, 1 H), 4.13(d, *J*=5.81 Hz, 2 H), 3.69(s, 3 H), 2.25(q, 2 H), 1.79(d, *J*=13.14 Hz, 2 H), 1.54 - 1.74(m, 3 H), 1.28(q, *J*=12.72 Hz, 2 H), 1.10(q, *J*=12.88 Hz, 1 H)。

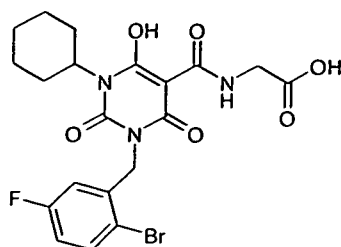
## 實例124



*N*-[(3-[[2,4-雙(三氟甲基)苄基]甲基]-1-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基)羰基]甘胺酸

取含 *N*-[(1-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基)羰基]甘胺酸乙酯(340 毫克, 1.0 毫莫耳)、碳酸鉀粉末(750 毫克, 5.35 毫莫耳)與 2,4-雙(三氟甲基)苄基溴(375 微升, 2.0 毫莫耳)之二甲基乙醯胺(6 毫升)混合物於 100°C 下激烈攪拌 3 小時。混合物倒至 1 莫耳濃度鹽酸, 以乙酸乙酯(x2)萃取。合併之有機溶液經 1 莫耳濃度鹽酸洗滌與蒸發。殘質經急驟層析純化(10-50%乙酸乙酯之己烷溶液), 取所需溶離份蒸發, 溶於乙醇(5 毫升)中, 添加 1 莫耳濃度氫氧化鈉溶液(3.0 毫升)。攪拌混合物一夜, 酸化, 以乙酸乙酯(x2)萃取, 合併之萃液經 1 莫耳濃度鹽酸洗滌, 乾燥與蒸發。自乙酸-水中再結晶, 產生標題化合物(180 毫克, 34%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) $\delta$  ppm 13.11(br. s., 1 H), 8.06(s, 1 H), 7.98(d, *J*=8.59 Hz, 1 H), 7.53(d, *J*=8.34 Hz, 1 H), 5.23(s, 2 H), 4.64(t, *J*=12.00 Hz, 1 H), 4.13(d, *J*=5.56 Hz, 2 H), 2.24(q, 2 H), 1.78(d, *J*=12.63 Hz, 2 H), 1.52 - 1.73(m, 3 H), 1.28(q, *J*=13.05 Hz, 2 H), 1.10(q, 1 H)。

## 實例125

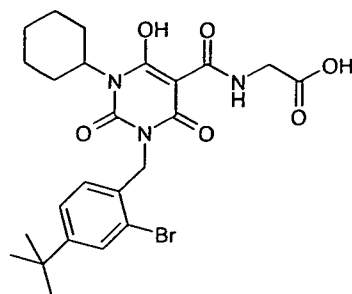


*N*-[({3-[(2-溴-5-氟苄基)甲基]-1-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基}羰基)甘胺酸

取含 *N*-[(1-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基)羰基]甘胺酸乙酯(340 毫克, 1.0 毫莫耳)、碳酸鉀粉末(750 毫克, 5.35 毫莫耳)與 2-溴-5-氟苄基溴(375 微升, 2.0 毫莫耳)之二甲基乙醯胺(6 毫升)混合物於 100°C 下激烈攪拌 3 小時。混合物倒至 1 莫耳濃度鹽酸, 以乙酸乙酯(x2)萃取。合併之有機溶液經 1 莫耳濃度鹽酸洗滌與蒸發。殘質經急驟層析純化(10-50%乙酸乙酯之己烷溶液), 取所需溶離份蒸發, 溶於乙醇(5 毫升)中, 添加 1 莫耳濃度氫氧化鈉溶液(3.0 毫升)。攪拌混合物一夜, 酸化, 以乙酸乙酯(x2)萃取, 合併之萃液經 1 莫耳濃度鹽酸洗滌, 乾燥與蒸發。自乙酸-水中再結晶, 產生標題化合物(160 毫克, 31%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) $\delta$  ppm 13.10(br. s., 1 H), 10.10(br. s., 1 H), 7.69(dd, *J*=8.59, 5.31 Hz, 1 H), 7.11(ddd, *J*=8.53, 3.16 Hz, 1 H), 7.05(dd, *J*=9.60, 2.78 Hz, 1 H), 4.95(s, 2 H), 4.63(t, *J*=12.38 Hz, 1 H), 4.13(d, *J*=5.81 Hz, 2 H), 2.24(q, 2 H), 1.79(d, *J*=13.14 Hz, 2 H), 1.52 - 1.74(m, *J*=27.54, 11.62 Hz, 3 H), 1.28(q, *J*=12.88 Hz, 2 H), 1.10(q,

$J=12.97$  Hz, 1 H)。

### 實例126



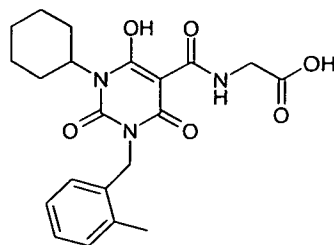
### N-[(3-{[2-溴-4-(1,1-二甲基乙基)苯基]甲基}-1-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基)羰基]甘胺酸

取含 *N*-[(1-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基)羰基]甘胺酸乙酯(340 毫克, 1.0 毫莫耳)、碳酸鉀粉末(740 毫克, 5.35 毫莫耳)與 2-溴-1-(溴甲基)-4-(1,1-二甲基乙基)苯(612 毫克, 2.0 毫莫耳)之二甲基甲醯胺(5 毫升)混合物於 100°C 下激烈攪拌 3 小時。混合物倒至 1 莫耳濃度鹽酸, 以乙酸乙酯(x2)萃取。合併之有機溶液經 1 莫耳濃度鹽酸洗滌與蒸發。殘質經急驟層析純化(10-50%乙酸乙酯之己烷溶液), 取所需溶離份蒸發, 溶於乙醇(5 毫升)中, 添加 1 莫耳濃度氫氧化鈉溶液(1.0 毫升)與 6 莫耳濃度氫氧化鈉(1.0 毫升)。攪拌混合物一夜, 酸化, 以乙酸乙酯(x2)萃取, 合併之萃液經 1 莫耳濃度鹽酸洗滌, 乾燥與蒸發。經製備性 HPLC(50-90%乙腈-水-0.1% TFA), 產生標題化合物(40 毫克, 7.5%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) $\delta$  ppm 13.17(br. s., 1 H), 10.14(br. s., 1 H), 7.59(d,  $J=1.52$  Hz, 1 H), 7.33(dd,

$J=8.08$ , 1.52 Hz, 1 H), 6.92(d,  $J=8.08$  Hz, 1 H), 4.96(s, 2 H), 4.65(t,  $J=11.75$  Hz, 1 H), 4.13(d,  $J=5.56$  Hz, 2 H), 2.25(q,  $J=11.54$  Hz, 2 H), 1.79(d,  $J=12.13$  Hz, 2 H), 1.53 - 1.73(m, 3 H), 1.20 - 1.38(m, 11 H), 1.11(q, 1 H)。

5

## 實例127



*N*-[(1-環己基-6-羥基-3-[(2-甲基苯基)甲基]-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基}羰基)甘胺酸

10

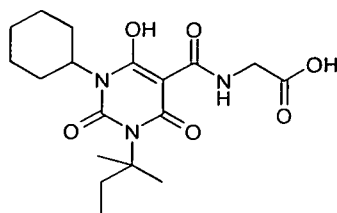
取含 *N*-[(1-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基)羰基]甘胺酸乙酯(340 毫克, 1.0 毫莫耳)、碳酸鉀粉末(740 毫克, 5.35 毫莫耳)與 2-甲基苯(268 微升, 2.0 毫莫耳)之二甲基甲醯胺(5 毫升)混合物於 100°C 下激烈攪拌 3 小時。混合物倒至 1 莫耳濃度鹽酸, 以乙酸乙酯(x2)萃取。合併之有機溶液經 1 莫耳濃度鹽酸洗滌與蒸發。殘質經急驟層析純化(10-50%乙酸乙酯之己烷溶液), 取所需溶離份蒸發, 溶於乙醇(5 毫升)中, 添加 1 莫耳濃度氫氧化鈉溶液(3.0 毫升)。攪拌混合物一夜, 酸化, 以乙酸乙酯(x2)萃取, 合併之萃液經 1 莫耳濃度鹽酸洗滌, 乾燥與蒸發。經製備性 HPLC(20-90%乙腈-水-0.1% TFA), 產生標題化合物(12 毫克, 3.0%)。1H NMR(400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm 13.11(br.

15

20

s., 1 H), 10.15(br. s., 1 H), 7.00 - 7.29(m, 3 H), 6.89(d,  $J=6.82$  Hz, 1 H), 4.96(s, 2 H), 4.65(t,  $J=12.25$  Hz, 1 H), 4.13(d,  $J=5.56$  Hz, 2 H), 2.35(s, 3 H), 2.26(q, 2 H), 1.78(d,  $J=12.13$  Hz, 2 H), 1.51 - 1.72(m, 3 H), 1.28(q, 2 H), 1.10(q, 1 H)。

## 實例128



10 *N*-[[1-環己基-3-(1,1-二甲基丙基)-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基]羰基}甘胺酸

128a) 1-環己基-3-(1,1-二甲基丙基)-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-嘓啶三

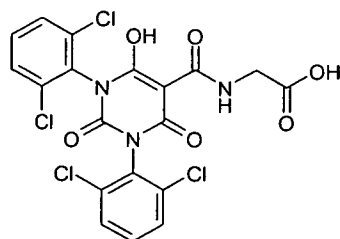
15 酮。取含第三戊基胺(1.18毫升，10毫莫耳)與異氰酸環己基酯(1.28毫升，10毫莫耳)之氯仿(50毫升)混合物攪拌一夜。添加丙二醯二氯(1.16毫升，12毫莫耳)，混合物於50°C下加熱3小時。混合物蒸發，經急驟層析法(乙酸乙酯之10-50%己烷溶液)，產生標題化合物(1.9克，68%)。1H NMR(400 MHz，氯仿-*d*) $\delta$  ppm 4.54(tt,  $J=12.25$ , 3.66 Hz, 1 H), 3.56(s, 2 H), 2.23(ddd,  $J=24.88$ , 12.51, 3.54 Hz, 2 H), 2.06(q,  $J=7.58$  Hz, 2 H), 1.77 - 1.91(m, 2 H), 1.52 - 1.72(m, 9 H), 1.35(qt,

20

$J=13.09, 3.28, 3.16$  Hz, 2 H), 1.22(qt,  $J=12.87, 12.66, 3.28$  Hz, 1 H), 0.83(t,  $J=7.45$  Hz, 3 H)。

128b) *N*-{[1-環己基-3-(1,1-二甲基丙基)-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基]羰基}甘胺酸。取含1-環己基-3-(1,1-二甲基丙基)-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-嘓啶三酮(1.9克, 6.8毫莫耳)、二異丙基乙基胺(2.35毫升, 13.6毫莫耳)與異氰酸基乙酸乙酯(915微升, 8.16毫莫耳)之二氯甲烷(60毫升)混合物攪拌72小時。混合物經1莫耳濃度鹽酸(x2)洗滌與蒸發。殘質溶於乙醇(10毫升), 以6莫耳濃度氫氧化鈉(5毫升)處理, 並攪拌一夜。混合物經乙酸乙酯稀釋, 以1莫耳濃度鹽酸(x2)洗滌, 乾燥與蒸發。殘質自少量乙酸中結晶, 產生標題化合物(960毫克, 37%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) $\delta$  ppm 13.06(br. s., 1 H), 10.09(br. s., 1 H), 4.54(t,  $J=11.12$  Hz, 1 H), 4.10(d,  $J=5.81$  Hz, 2 H), 2.22(qd, 1 H), 2.06(q,  $J=7.33$  Hz, 2 H), 1.78(d,  $J=12.38$  Hz, 2 H), 1.46 - 1.69(m, 9 H), 1.28(q,  $J=13.05$  Hz, 2 H), 1.11(q,  $J=12.88$  Hz, 1 H), 0.77(t,  $J=7.45$  Hz, 3 H)。

## 20 實例129



*N*-{[1,3-雙(2,6-二氯苯基)-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基]羰基}甘胺酸

129a) *N,N'*-雙(2,6-二氯苯基)脲。取2,6-二氯苯胺(3.47克，21.4毫莫耳)與羰基二咪唑(3.24克，20毫莫耳)於二甲基甲醯胺(75毫升)中共同攪拌4小時。混合物冷卻，分溶於乙酸乙酯與1莫耳濃度鹽酸之間，產生固體。收集固體，以乙酸乙酯、己烷洗滌，乾燥，產生標題化合物(940毫克，27%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) $\delta$  ppm 8.44(s, 2 H), 7.52(d, *J*=8.08 Hz, 4 H), 7.28 - 7.35(m, 2 H)。

129b) 1,3-雙(2,6-二氯苯基)-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-嘓啶三酮。取含*N,N'*-雙(2,6-二氯苯基)脲(850毫克，2.43毫莫耳)與丙二醯二氯(240微升，2.47毫莫耳)之氯仿(500毫升)混合物於回流下加熱3小時。再加一份丙二醯二氯(240微升，2.47毫莫耳)，續加熱2小時。混合物過濾，蒸發，經急驟層析法純化(二氯甲烷至2% 甲醇之二氯甲烷溶液)，產生標題化合物(200毫克，20%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) $\delta$  ppm 7.66(d, *J*=8.08 Hz, 4 H), 7.53(t, *J*=8.08 Hz, 2 H), 4.93(br. s, 2 H)。

129c) *N*-{[1,3-雙(2,6-二氯苯基)-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基]羰基}甘胺酸。取含1,3-雙(2,6-二氯苯基)-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-嘓啶三酮(200毫克，0.478毫莫耳)、二異丙基乙基胺(210微升，0.96毫莫耳)與異氰酸基乙酸乙酯(126微升，0.574毫莫耳)之二氯甲烷(50毫



升)混合物攪拌一夜。反應極慢，因此再加一份二異丙  
基乙基胺(1.0毫升，3.4毫莫耳)與異氰酸基乙酸乙酯  
(500微升，2.6毫莫耳)，混合物分批(3 x 20毫升)於微  
波反應器中，在120°C下加熱20分鐘。合併之反應混合  
物經1莫耳濃度鹽酸(x2)洗滌與蒸發。殘質溶於乙醇(5  
毫升)，以6莫耳濃度氫氧化鈉(5毫升)處理，攪拌1小  
時。混合物經乙酸乙酯稀釋，以1莫耳濃度鹽酸(x2)洗  
滌，乾燥與蒸發。殘質自少量乙酸中結晶，產生標題  
化合物(138毫克，55%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-  
*d*<sub>6</sub>) $\delta$  ppm 13.25(br. s., 1 H), 10.11(t, *J*=5.68 Hz, 1 H),  
7.67 - 7.76(m, 4 H), 7.59(dd, *J*=8.84, 7.58 Hz, 2 H),  
4.18(d, *J*=5.56 Hz, 2 H)。

#### 生物背景：

下列參考實例係有關目標酵素：HIF 脯胺醯基羥化酶，  
及利用小分子測定其抑制作用之方法與材料之資料。

M. Hirsilä, P. Koivunen, V. Günzler, K. I. Kivirikko 與  
J. Myllyharju “影響缺氧可誘發因子之人類脯胺醯基 4-羥化  
酶之特性 (Characterization of the Human Prolyl 4-  
Hydroxylases That Modify the Hypoxia-inducible Factor)” *J.*  
*Biol. Chem.*, **2003**, 278, 30772-30780。

C. Willam, L. G. Nicholls, P. J. Ratcliffe, C. W. Pugh,  
P. H. Maxwell “作為調節缺氧可誘發因子之破壞作用之氧感  
受體之脯胺醯基羥化酶酵素 (The prolyl hydroxylase

enzymes that act as oxygen sensors regulating destruction of hypoxia-inducible factor)” *Advan. Enzyme Regul.*, **2004**, *44*, 75–92。

M. S. Wiesener, J. S. Jürgensen, C. Rosenberger, C. K. Scholze, J. H. Hörstrup, C. Warnecke, S. Mandriota, I. Bechmann, U. A. Frei, C. W. Pugh, P. J. Ratcliffe, S. Bachmann, P. H. Maxwell 與 K.-U. Eckardt “在不同器官之獨立細胞族群中普遍存在之 HIF-2 $\alpha$  之缺氧可誘發表現 (Widespread hypoxia-inducible expression of HIF-2 in distinct cell populations of different organs)” *FASEB J.*, **2003**, *17*, 271-273。

S. J. Klaus, C. J. Molineaux, T. B. Neff, V. Guenzler-Pukall, I. Lansetmo Parobok, T. W. Seeley, R. C. Stephenson “用於加強促紅血球生成作用之缺氧可誘發因子 (HIF $\alpha$ ) 安定劑之用途 (Use of hypoxia-inducible factor $\alpha$ (HIF $\alpha$ ) stabilizers for enhancing erythropoiesis)” *PCT Int. Appl.*(**2004**), WO 2004108121 A1。

C. Warnecke, Z. Zaborowska, J. Kurreck, V. A. Erdmann, U. Frei, M. Wiesener 與 K.-U. Eckardt “利用 RNA 干擾作用區分缺氧可誘發因子 (HIF)-1 $\alpha$  與 HIF-2 $\alpha$ (EPAS-1) 之功能角色：促紅血球生成素為 Hep3B 與 Kelly 細胞中之 HIF-2 $\alpha$  標靶 (Differentiating the functional role of hypoxia-inducible factor (HIF)-1 $\alpha$  and HIF-2 $\alpha$  (EPAS-1) by the use of RNA interference: erythropoietin is

a HIF-2 $\alpha$  target gene in Hep3B and Kelly cells” *FASEB J.*,  
2004, 18, 1462-1464。

有關EGLN3之表現可參見：

5 R. K. Bruick 與 S. L. McKnight “修飾 HIF 之脯胺醯基-  
4-羥化酶之保守家族 (A Conserved Family of Prolyl-4-  
Hydroxylases That Modify HIF)” *Science*, 2001, 294, 1337-  
1340。

10 有關HIF2 $\alpha$ -CODD之表現可參見：

a) P. Jaakkola, D. R. Mole, Y.-M. Tian, M. I. Wilson, J.  
Gielbert, S. J. Gaskell, A. von Kriegsheim, H. F. Hebestreit,  
M. Mukherji, C. J. Schofield, P. H. Maxwell, C. W. Pugh, P.  
J. Ratcliffe “HIF- $\alpha$ 藉由 O<sub>2</sub> 所調節脯胺醯基羥基化作用而以  
15 馮-希珮爾-林島泛素化錯合物為標靶 (Targeting of HIF- $\alpha$  to  
the von Hippel-Lindau Ubiquitylation Complex by O<sub>2</sub>-  
Regulated Prolyl Hydroxylation)” *Science*, 2001, 292, 468-  
472。

b) M. Ivan, K. Kondo, H. Yang, W. Kim, J. Valiando,  
20 M. Ohh, A. Salic, J. M. Asara, W. S. Lane, W. G. Kaelin Jr.  
“藉由脯胺酸羥基化作用，而以 VHL 所媒介破壞作用為標靶  
之 HIF $\alpha$ ：與 O<sub>2</sub> 感應之相關性 (HIF $\alpha$  Targeted for VHL-  
Mediated Destruction by Proline Hydroxylation:  
Implications for O<sub>2</sub> Sensing)” *Science*, 2001, 292, 464-468.

有關VHL、延長因子b與延長因子c可參見：

A. Pause, S. Lee, R. A. Worrell, D. Y. T. Chen, W. H. Burgess, W. M. Linehan, R. D. Klausner “與屬於 Cdc53 蛋白質家族之人類 CUL-2 形成穩定錯合物之馮-希佩爾-林島腫瘤抑制基因(The von Hippel-Lindau tumor-suppressor gene product forms a stable complex with human CUL-2, a member of the Cdc53 family of proteins )” *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1997, 94, 2156-2161。

10

## 生物分析法

### EGLN3 分析法

材料：

15

於大腸桿菌 (*E. Coli*) 中表現 His-MBP-EGLN3(6HisMBPAttB1EGLN3(1-239))，並自澱粉酶親和性管柱中純化。於大腸桿菌 (*E. Coli*) 中表現生物素-VBC [6HisSumoCysVHL(2-213)、6HisSumoElonginB(1-118)與6HisSumoElonginC(1-112)] 與 His-GB1-HIF2 $\alpha$ -CODD(6HisGB1teVHIF2A(467-572))。

20

方法：

使用標記 Cy5 之 HIF2 $\alpha$  CODD 與標記生物素之 VBC 錯合物來測定 EGLN3 抑制作用。Cy5CODD 受質之 EGLN3 羥化反應造成其可被生物素-VBC 辨識。添加鎳/抗生物鏈菌素(Eu/SA)螯合物，會使得 Eu 接近產物中之 Cy5，因此得以

採用能量轉換器檢測。由 Cy5 與 Eu 之發射比例(LANCE 比例)為最終讀數，當校正後，則以 Cy5 之單獨發射量具有顯著較低之變異性。

然後添加 50 毫微升含於 DMSO 中之抑制劑(或 DMSO 對照組)至 384-孔低體積康寧(Corning)NBS 分析板中，然後添加 2.5 微升酵素[50 毫升緩衝液(50 mM HEPES/50 mM KCl) + 1 毫升 10 毫克/毫升含 BSA 之緩衝液+ 6.25 微升 10 毫克/毫升 FeCl<sub>2</sub> 水溶液+ 100 微升 200 mM 抗壞血酸水溶液 + 15.63 微升 EGLN3]或對照組[50 毫升緩衝液+ 1 毫升 10 毫克/毫升含 BSA 之緩衝液+ 6.25 微升 10 毫克/毫升 FeCl<sub>2</sub> 水溶液+ 100 微升 200 mM 抗壞血酸水溶液]。培養 3 分鐘後，添加 2.5 微升受質[50 毫升緩衝液+ 68.6 微升生物素-VBC + 70.4 微升 Eu(710 微克/毫升母液) + 91.6 微升 Cy5CDD + 50 微升 20 mM 2-氧基戊二酸水溶液+ 0.3mM CHAPS]，培養 30 分鐘。取分析板置入 PerkinElmer Viewlux 進行影像分析。進行劑量效應試驗時，取校正後數據，使用 ABASE/XC50 代入公式  $y = a + (b-a)/(1+(10^x/10^c)^d)$ ，其中 a 為最小活性%，b 為最大活性%，c 為 pIC<sub>50</sub>，d 為 Hill 斜率。

本文所有化合物實例(實例 1 至 129)均於此分析法中證實具有活體外 EGLN3 抑制活性，其 IC<sub>50</sub> 在 0.8 毫微莫耳濃度至 20 微莫耳濃度之間。此範圍代表本申請案申請時所收集之數據。後來之試驗可能因試劑、條件改變，及所採方法不同於上述方法，而使得 IC<sub>50</sub> 數據出現變異。因此，此等數

值僅視為範例，並非絕對值。

### 採用 ELISA 法測定 Hep3B 細胞株所產生之 Epo 蛋白質

自美國菌種保存中心(ATCC)取得 Hep3B 細胞，接種在 96 孔分析板之杜氏改良伊格氏培養基(Dulbecco's Modified Eagle Medium(DMEM)) + 10% FBS 中， $2 \times 10^4$  個細胞/孔。細胞於  $37^\circ\text{C}/5\%\text{CO}_2$ /濕度 90%(標準細胞培養物培養條件)下培養。附著一夜後，排出培養基，換成沒有含試驗化合物之血清之 DMEM 或 DMSO 陰性對照組。培養 48 小時後，收集細胞培養基，以 ELISA 分析定量 Epo 蛋白質。

所有試驗之化合物實例中，除了實例 8、9、31、35、39、88、91、93 與 94 外，其餘化合物在 Hep3B ELISA 分析法中，採用如上述試劑與條件，其  $\text{EC}_{50}$  均在 0.4 微莫耳濃度至 100 微莫耳濃度之間，實例 8、9、31、35、39、88、91、93 與 94 於 Hep3B ELISA 分析法中之  $\text{EC}_{50}$  則超過 100 微莫耳濃度，此係最高試驗濃度。此範圍代表本申請案申請時所收集之數據。後來之試驗因試劑、條件改變，及所採方法不同於上述方法，而使得  $\text{EC}_{50}$  數據出現變異。因此，此等數值僅視為範例，並非絕對值。

咸信此等化合物適用如上述定義之療法中，且當配合容許之療程使用時，沒有無法接受或不利之效應。

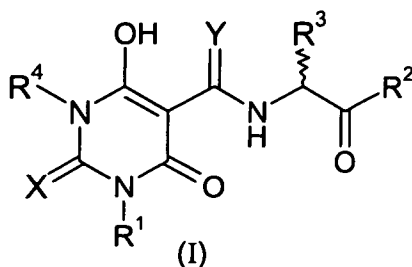
上述實例與分析法係說明本發明，並未加以限制。本發明者保有之部份將由申請專利範圍決定。

公告本

101年12月4日修正本

## 十、申請專利範圍：

### 1. 一種式(I)化合物



其中：

$R^1$  與  $R^4$  分別獨立選自下列所組成之群組中：氫、 $-NR^5R^6$ 、 $C_1-C_{10}$  烷基、 $C_2-C_{10}$  烯基、 $C_2-C_{10}$  炔基、 $C_3-C_8$  環烷基、 $C_3-C_8$  環烷基- $C_1-C_{10}$  烷基、 $C_5-C_8$  環烯基、 $C_5-C_8$  環烯基- $C_1-C_{10}$  烷基、 $C_3-C_8$  雜環烷基、 $C_3-C_8$  雜環烷基- $C_1-C_{10}$  烷基、芳基、芳基- $C_1-C_{10}$  烷基、雜芳基與雜芳基- $C_1-C_{10}$  烷基；

$R^2$  為  $-NR^7R^8$  或  $-OR^9$ ；

$R^3$  為 H 或  $C_1-C_4$  烷基；

其中  $R^5$  與  $R^6$  分別獨立選自下列所組成之群組中：氫、 $C_1-C_{10}$  烷基、 $C_3-C_8$  環烷基、 $C_3-C_8$  環烷基- $C_1-C_{10}$  烷基、 $C_3-C_8$  雜環烷基、 $C_3-C_8$  雜環烷基- $C_1-C_{10}$  烷基、芳基、芳基- $C_1-C_{10}$  烷基、雜芳基、雜芳基- $C_1-C_{10}$  烷基、 $-C(O)C_1-C_4$  烷基、 $-C(O)C_3-C_6$  環烷基、 $-C(O)C_3-C_6$  雜環烷基、 $-C(O)$  芳基、 $-C(O)$  雜芳基與  $-S(O)_2C_1-C_4$  烷基，或當  $R^5$  與  $R^6$  附接同一氮時， $R^5$  與  $R^6$  與其所附接之氮共同形成可視需要包含一個選自：氧、氮與硫

中之其他雜原子之 5-或 6-或 7-員飽和環，

$R^7$  與  $R^8$  分別獨立選自下列所組成之群組中：氫、 $C_1-C_{10}$  烷基、 $C_2-C_{10}$  烯基、 $C_2-C_{10}$  炔基、 $C_3-C_8$  環烷基、 $C_3-C_8$  雜環烷基、芳基與雜芳基，及

$R^9$  為 H 或一陽離子，或  $C_1-C_{10}$  烷基，其係未經取代或經一個或多個分別獨立選自下列所組成之群組中之取代基取代： $C_3-C_6$  環烷基、雜環烷基、芳基與雜芳基；

X 為 O 或 S；及

Y 為 O 或 S；

其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$  中任何碳或雜原子係未經取代或經一個或多個分別獨立選自下列之取代基取代： $C_1-C_6$  烷基、 $C_1-C_6$  鹵烷基、鹵素、 $-OR^{10}$ 、 $-NR^5R^6$ 、氧基、氰基、硝基、 $-C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-S(O)R^{10}$ 、 $-S(O)_2R^{10}$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-CONR^5R^6$ 、 $-N(R^5)C(O)R^{10}$ 、 $-N(R^5)C(O)OR^{10}$ 、 $-OC(O)NR^5R^6$ 、 $-N(R^5)C(O)NR^5R^6$ 、 $-SO_2NR^5R^6$ 、 $-N(R^5)SO_2R^{10}$ 、 $C_2-C_{10}$  烯基、 $C_2-C_{10}$  炔基、 $C_3-C_6$  環烷基、 $C_3-C_6$  雜環烷基、芳基、 $C_1-C_6$  烷基-芳基、雜芳基與  $C_1-C_6$  烷基-雜芳基，其中  $R^5$  與  $R^6$  如上述相同定義，與  $R^{10}$  係選自：氫、 $C_1-C_{10}$  烷基、 $C_2-C_{10}$  烯基、 $C_2-C_{10}$  炔基、 $-C(O)C_1-C_4$  烷基、 $-C(O)$  芳基、 $-C(O)$  雜芳基、 $-C(O)C_3-C_6$  環烷基、 $-C(O)C_3-C_6$  雜環烷基、 $-S(O)_2C_1-C_4$  烷基、 $C_3-C_8$  環烷基、 $C_3-C_8$  雜環烷基、 $C_6-C_{14}$  芳基、芳基- $C_1-C_{10}$  烷基、雜芳基與雜芳基-



C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基；

與/或其醫藥上可接受之鹽。

2. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中：

X 為 O；

5 Y 為 O；

R<sup>1</sup> 與 R<sup>4</sup> 分別獨立選自下列所組成之群組中：氫、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 環烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 環烷基-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基、C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> 環烯基、C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> 環烯基-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 雜環烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 雜環烷基-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基、芳基、芳基-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基、雜芳基與雜芳基-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基；

R<sup>2</sup> 為-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> 或-OR<sup>9</sup>；

R<sup>3</sup> 為 H 或 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基；

其中 R<sup>7</sup> 與 R<sup>8</sup> 分別獨立選自下列所組成之群組中：氫、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 環烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 雜環烷基、芳基與雜芳基，及

R<sup>9</sup> 為 H 或一陽離子，或 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基，其係未經取代或經一個或多個分別獨立選自下列所組成之群組中之取代基取代：C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 環烷基、雜環烷基、芳基與雜芳基，其中 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup> 中之任何碳或雜原子係未經取代或經一個或多個分別獨立選自下列之取代基取代：C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 鹵烷基、鹵素、-OR<sup>10</sup>、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、氧基、氰基、硝基、-C(O)R<sup>10</sup>、-C(O)OR<sup>10</sup>、-SR<sup>10</sup>、-S(O)R<sup>10</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、

$-\text{CONR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ 、  
 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 、  
 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{SO}_2\text{R}^{10}$ 、 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$  烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$  炔基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$  環烷  
 基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$  雜環烷基、芳基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$  烷基-芳基、雜芳基  
 5 與  $\text{C}_1\text{-C}_6$  烷基-雜芳基，其中  $\text{R}^5$  與  $\text{R}^6$  如申請專利範圍  
 第 1 項之定義，與  $\text{R}^{10}$  係選自：氫、 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  烷基、  
 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$  烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$  炔基、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_4$  烷基、 $-\text{C}(\text{O})$  芳  
 基、 $-\text{C}(\text{O})$  雜芳基、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_3\text{-C}_6$  環烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_3\text{-C}_6$   
 雜環烷基、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{C}_1\text{-C}_4$  烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$  環烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$   
 10 雜環烷基、 $\text{C}_6\text{-C}_{14}$  芳基、芳基- $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  烷基、雜芳基與  
 雜芳基- $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  烷基；

與/或其醫藥上可接受之鹽。

3. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中：

X 為 O；

Y 為 O；

$\text{R}^1$  與  $\text{R}^4$  分別獨立選自下列所組成之群組中：氫、 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$   
 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$  烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$  炔基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$  環烷基、  
 $\text{C}_3\text{-C}_8$  環烷基- $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  烷基、 $\text{C}_5\text{-C}_8$  環烯基、 $\text{C}_5\text{-C}_8$  環烯  
 基- $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$  雜環烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$  雜環烷基-  
 20  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  烷基、芳基、芳基- $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  烷基、雜芳基與雜芳  
 基- $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  烷基；

$\text{R}^2$  為  $-\text{OR}^9$ ；

$\text{R}^3$  為 H 或  $\text{C}_1\text{-C}_4$  烷基；

$\text{R}^9$  為 H 或一陽離子，或  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  烷基，其係未經取代或

經一個或多個分別獨立選自下列所組成之群組中之取代基取代：C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 環烷基、雜環烷基、芳基與雜芳基，

其中 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>9</sup> 中之任何碳或雜原子係未經  
 5 取代或經一個或多個分別獨立選自下列之取代基取代：C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 鹵烷基、鹵素、-OR<sup>10</sup>、  
 -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、氧基、氰基、硝基、-C(O)R<sup>10</sup>、-  
 C(O)OR<sup>10</sup>、-SR<sup>10</sup>、-S(O)R<sup>10</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、  
 -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-N(R<sup>5</sup>)C(O)R<sup>10</sup>、-N(R<sup>5</sup>)C(O)OR<sup>10</sup>、  
 10 -OC(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-N(R<sup>5</sup>)C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、  
 -N(R<sup>5</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 環  
 烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 雜環烷基、芳基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基-芳基、雜芳  
 基與 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基-雜芳基，其中 R<sup>5</sup> 與 R<sup>6</sup> 如申請專利範  
 圍第 1 項之定義，與 R<sup>10</sup> 係選自：氫、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基、  
 15 C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 炔基、-C(O)C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基、-C(O)芳  
 基、-C(O)雜芳基、-C(O)C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 環烷基、-C(O)C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>  
 雜環烷基、-S(O)<sub>2</sub>C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 環烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 雜  
 環烷基、C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> 芳基、芳基-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基、雜芳基與雜  
 芳基-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基；

20 與/或其醫藥上可接受之鹽。

4. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中：

X 為 O；

Y 為 O；

R<sup>1</sup> 與 R<sup>4</sup> 分別獨立選自下列所組成之群組中：氫、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>

烷基、 $C_2-C_{10}$  烯基、 $C_2-C_{10}$  炔基、 $C_3-C_8$  環烷基、  
 $C_3-C_8$  環烷基- $C_1-C_{10}$  烷基、 $C_5-C_8$  環烯基、 $C_5-C_8$  環烯  
 基- $C_1-C_{10}$  烷基、 $C_3-C_8$  雜環烷基、 $C_3-C_8$  雜環烷基-  
 $C_1-C_{10}$  烷基、芳基、芳基- $C_1-C_{10}$  烷基、雜芳基與雜芳  
 基- $C_1-C_{10}$  烷基；

$R^2$  為  $-OR^9$ ；

$R^3$  為 H；

$R^9$  為 H 或一陽離子；

其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  之任何碳或雜原子係未經取代或  
 經一個或多個分別獨立選自下列之取代基取代： $C_1-C_6$   
 烷基、 $C_1-C_6$  鹵烷基、鹵素、 $-OR^{10}$ 、 $-NR^5R^6$ 、氧基、  
 氰基、硝基、 $-C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、  
 $-S(O)R^{10}$ 、 $-S(O)_2R^{10}$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-CONR^5R^6$ 、  
 $-N(R^5)C(O)R^{10}$ 、 $-N(R^5)C(O)OR^{10}$ 、 $-OC(O)NR^5R^6$ 、  
 $-N(R^5)C(O)NR^5R^6$ 、 $-SO_2NR^5R^6$ 、 $-N(R^5)SO_2R^{10}$ 、  
 $C_2-C_{10}$  烯基、 $C_2-C_{10}$  炔基、 $C_3-C_6$  環烷基、 $C_3-C_6$  雜環  
 烷基、芳基、 $C_1-C_6$  烷基-芳基、雜芳基與  $C_1-C_6$  烷基-  
 雜芳基，其中  $R^5$  與  $R^6$  如申請專利範圍第 1 項之定  
 義，與  $R^{10}$  係選自：氫、 $C_1-C_{10}$  烷基、 $C_2-C_{10}$  烯基、  
 $C_2-C_{10}$  炔基、 $-C(O)C_1-C_4$  烷基、 $-C(O)$  芳基、 $-C(O)$  雜  
 芳基、 $-C(O)C_3-C_6$  環烷基、 $-C(O)C_3-C_6$  雜環烷基、  
 $-S(O)_2C_1-C_4$  烷基、 $C_3-C_8$  環烷基、 $C_3-C_8$  雜環烷基、  
 $C_6-C_{14}$  芳基、芳基- $C_1-C_{10}$  烷基、雜芳基與雜芳基-  
 $C_1-C_{10}$  烷基；

與/或其醫藥上可接受之鹽。

5. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其係選自：

N- {[1-(4-氯苯基)-6-羥基-2,4-二氧基-3-(苯基甲基)-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基]羰基}甘胺酸；

5 N- {[1- {[2,4-雙(甲基氧)苯基]甲基}-6-羥基-2,4-二氧基-3-(苯基甲基)-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基]羰基}甘胺酸；

N- {[1-(4-氯苯基)-6-羥基-4-氧基-3-(苯基甲基)-2-硫代-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基]羰基}甘胺酸；

10 N- ({6-羥基-2,4-二氧基-3-(苯基甲基)-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基}羰基)甘胺酸；

N- {[6-羥基-2,4-二氧基-3-(苯基甲基)-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基]羰基}甘胺酸；

N- {[6-羥基-2,4-二氧基-1-苯基-3-(苯基甲基)-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基]羰基}甘胺酸；及

15 N- [(1-(1,1-二甲基乙基)-3- {[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]甲基}-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基)羰基]甘胺酸；

與/或其醫藥上可接受之鹽。

6. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其係選自：

20 N- {[6-羥基-2,4-二氧基-3-(苯基甲基)-1-(2-吡啶基)-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基]羰基}甘胺酸；

N- {[6-羥基-1-(2-硝基苯基)-2,4-二氧基-3-(苯基甲基)-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基]羰基}甘胺酸；

N- {[1-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-3-(苯基甲基)-

1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基]羰基}甘胺酸；

*N*-{[1-[(3-氟基苯基)甲基]-6-羥基-2,4-二氧基-3-(苯基甲基)-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基]羰基}甘胺酸；

5 *N*-[(6-羥基-2,4-二氧基-3-(苯基甲基)-1-{[4-(三氟甲基)苯基]甲基}-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基)羰基]甘胺酸；

*N*-{[1-[(3,4-二氯苯基)甲基]-6-羥基-2,4-二氧基-3-(苯基甲基)-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基]羰基}甘胺酸；

*N*-{[6-羥基-1-{[3-(甲基氧)苯基]甲基}-2,4-二氧基-3-(苯基甲基)-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基]羰基}甘胺酸；

10 *N*-{[1-[(2,6-二氯苯基)甲基]-6-羥基-2,4-二氧基-3-(苯基甲基)-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基]羰基}甘胺酸；

*N*-{[6-羥基-1-甲基-2,4-二氧基-3-(苯基甲基)-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基]羰基}甘胺酸；

15 *N*-{[1-環己基-3-(2-環丙基乙基)-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基]羰基}甘胺酸；

*N*-[(1,3-二環己基-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基)羰基]甘胺酸；

20 *N*-{[1-己基-6-羥基-2,4-二氧基-3-(苯基甲基)-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基]羰基}甘胺酸；

*N*-{[1-乙基-6-羥基-2,4-二氧基-3-(苯基甲基)-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基]羰基}甘胺酸；

*N*-{[6-羥基-2,4-二氧基-3-(苯基甲基)-1-丙基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基]羰基}甘胺酸；

$N$ -{[1-丁基-6-羥基-2,4-二氧基-3-(苯基甲基)-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基]羰基}甘胺酸；

$N$ -{[6-羥基-2,4-二氧基-1-(2-苯基乙基)-3-(苯基甲基)-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基]羰基}甘胺酸；

5  $N$ -{[3-{[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]甲基}-6-羥基-1-(1-甲基乙基)-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基]羰基}甘胺酸；

$N$ -[(1-環己基-3-{[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]甲基}-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基)羰基]甘胺酸；

10  $N$ -{[6-羥基-1,3-雙(1-甲基乙基)-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基]羰基}甘胺酸；

$N$ -{[3-[(2-溴苯基)甲基]-1-(1,1-二甲基乙基)-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基]羰基}甘胺酸；

15  $N$ -[(1-(2,6-二氯苯基)-3-{[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]甲基}-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基)羰基]甘胺酸；

$N$ -[(1-(2,4-二氯苯基)-3-{[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]甲基}-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基)羰基]甘胺酸；

20  $N$ -[(1-(2-溴苯基)-3-{[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]甲基}-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基)羰基]甘胺酸；

$N$ -[(1-(2-聯苯基)-3-{[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]甲基}-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基)羰基]甘胺酸；

$N$ -{[6-羥基-2,4-二氧基-3-(苯基甲基)-1-(四氫-2*H*-吡喃

-4-基)-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基]羰基}甘胺酸；

*N*-{[3-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-1-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基]羰基}甘胺酸；

5 *N*-{[3-{[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]甲基}-6-羥基-2,4-二氧基-1-(2-噻吩基)-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基]羰基}甘胺酸；

*N*-({1-環己基-6-羥基-3-[3-(4-嗎啶基)丙基]-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基}羰基)甘胺酸；

*N*-{[3-{[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]甲基}-6-羥基-2,4-二氧基-1-(3-吡啶基)-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基]羰基}甘胺酸；

10 *N*-({1-環己基-3-[(2-氟苯基)甲基]-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基}羰基)甘胺酸；

*N*-({3-[(2-氯苯基)甲基]-1-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基}羰基)甘胺酸；

15 *N*-({1-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-3-[(5,5,8,8-四甲基-5,6,7,8-四氫-2-萘基)甲基]-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基}羰基)甘胺酸；

*N*-({1-環己基-3-[(2,4-二甲基苯基)甲基]-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基}羰基)甘胺酸；

20 *N*-({1-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-3-[(2,4,6-三氟苯基)甲基]-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基}羰基)甘胺酸；

*N*-[(1-環己基-6-羥基-3-{[4-(1-甲基乙基)苯基]甲基}-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基)羰基]甘胺酸；

*N*-({1-環己基-3-[(2-乙基苯基)甲基]-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基}羰基)甘胺酸；



$N$ -({1-環己基-3-[(4-乙基苯基)甲基]-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基}羰基)甘胺酸；

$N$ -({1-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-3-[(2,4,6-三甲基苯基)甲基]-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基}羰基)甘胺酸；

5  $N$ -{[1-環己基-3-(2-環己基乙基)-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基]羰基}甘胺酸；

$N$ -[(3-{[3,5-雙(甲基氧)苯基]甲基}-1-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基)羰基]甘胺酸；

10  $N$ -{[1-環己基-6-羥基-3-(2-萘基甲基)-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基]羰基}甘胺酸；

$N$ -({1-環己基-6-羥基-3-[(4-甲基苯基)甲基]-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基}羰基)甘胺酸；

$N$ -{[3-(4-聯苯基甲基)-1-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基]羰基}甘胺酸；

15  $N$ -[(3-{[4-(1,3-苯并呋唑-2-基)苯基]甲基}-1-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基)羰基]甘胺酸；

$N$ -({3-[2-(4-聯苯基)-2-氧基乙基]-1-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基}羰基)甘胺酸；

20  $N$ -[(1,3-雙{[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]甲基}-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基)羰基]甘胺酸；

$N$ -{[1-環己基-6-羥基-3-(4-甲基環己基)-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基]羰基}甘胺酸；

$N$ -({1-環己基-3-[4-(1,1-二甲基乙基)環己基]-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基}羰基)甘胺酸；

*N*-[(1-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-3-苯基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基)羰基]甘胺酸；

*N*-({1-環己基-3-[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基}羰基)甘胺酸；

5 *N*-{[1-環己基-3-(環己基甲基)-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基]羰基}甘胺酸；

*N*-[(3-環庚基-1-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基)羰基]甘胺酸；

10 *N*-[(3-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-1-三環[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]癸-1-基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基)羰基]甘胺酸；

*N*-({1-[(1*R*,2*R*,4*S*)-雙環[2.2.1]庚-2-基]-3-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基}羰基)甘胺酸；

*N*-{[1-環己基-6-羥基-3-(3-甲基環己基)-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基]羰基}甘胺酸；

15 *N*-[(3-環己基-1-環丙基-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基)羰基]甘胺酸；

*N*-[(1-環丁基-3-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基)羰基]甘胺酸；

20 *N*-[(3-環己基-1-環戊基-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基)羰基]甘胺酸；

*N*-{[6-羥基-1,3-雙(3-甲基丁基)-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基]羰基}甘胺酸；

*N*-[(6-羥基-1,3-雙{2-(甲基氧)苯基}甲基)-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基]羧基]甘胺酸；

*N*-({1,3-雙[(2-氯苯基)甲基]-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基}羧基)甘胺酸；

5 *N*-[(1,3-二己基-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基)羧基]甘胺酸；

*N*-{[1-環己基-6-羥基-3-(2-甲基環己基)-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基]羧基}甘胺酸；

10 *N*-{[1-環己基-6-羥基-3-(2-萘基)-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基]羧基}甘胺酸；

*N*-[(1-環己基-3-己基-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基)羧基]甘胺酸；

*N*-[(1,3-二環庚基-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基)羧基]甘胺酸；

15 *N*-[(1,3-二環戊基-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基)羧基]甘胺酸；

*N*-{[1-環己基-3-(2,3-二甲基環己基)-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基]羧基}甘胺酸；

20 4-[5-{{(羧基甲基)胺基}羧基}-3-環己基-4-羥基-2,6-二氧基-3,6-二氫-1(2*H*)-嘧啶基]環己烷甲酸；

*N*-{[1-環己基-3-(4-乙基環己基)-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基]羧基}甘胺酸；

順式-4-[3-環己基-5-({[2-(乙基氧)-2-氧基乙基]胺基}羧基)-4-羥基-2,6-二氧基-3,6-二氫-1(2*H*)-嘧啶基]環己烷甲

酸；

*N*-{[1-環己基-6-羥基-3-(1-甲基環己基)-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基]羰基}甘胺酸；

5

3-[5-{(羧基甲基)胺基]羰基}-3-環己基-4-羥基-2,6-二氧基-3,6-二氫-1(2H)-嘧啶基]環己烷甲酸；

*N*-{[1-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-3-(2-氧基-2-苯基乙基)-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基]羰基}甘胺酸；

*N*-[(1-環己基-6-羥基-3-{2-[4-(甲基氧)苯基]-2-氧基乙基}-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基)羰基]甘胺酸；

10

*N*-({1-環己基-6-羥基-3-[2-(4-甲基苯基)-2-氧基乙基]-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基}羰基)甘胺酸；

*N*-{[1-環己基-3-(3,3-二甲基-2-氧基丁基)-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基]羰基}甘胺酸；

15

*N*-({1-環己基-3-[2-(4-氟苯基)-2-氧基乙基]-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基}羰基)甘胺酸；

*N*-({3-[2-(4-氟基苯基)-2-氧基乙基]-1-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基}羰基)甘胺酸；

*N*-({3-[2-(1-苯并呋喃-2-基)-2-氧基乙基]-1-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基}羰基)甘胺酸；

20

*N*-{[3-環己基-6-羥基-1-(1-萘基)-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基]羰基}甘胺酸；

*N*-{[3-環己基-1-(4,4-二甲基環己基)-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基]羰基}甘胺酸；

*N*-({1-環己基-3-[(2,3-二氟苯基)甲基]-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基}羰基)甘胺酸；

*N*-[(1,3-二環己基-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基)硫羰基(carbonothioyl)]甘胺酸乙酯；

5 *N*-[(1,3-二環己基-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基)硫羰基]甘胺酸；

6-[5-{{(羧基甲基)胺基}羰基}-3-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-3,4-二氫-1(2*H*)-嘧啶基]己酸；

10 6-[5-{{(羧基甲基)胺基}硫羰基}-3-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-3,4-二氫-1(2*H*)-嘧啶基]己酸；

*N*-({1-環己基-3-[(3,4-二氟苯基)甲基]-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基}羰基)甘胺酸；

*N*-[(1-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基)羰基]甘胺酸；

15 *N*-({3-環己基-6-羥基-1-[反式-4-(甲基氧)環己基]-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基}羰基)甘胺酸；

*N*-({1-[1,1'-雙(環己基)-4-基]-3-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基}羰基)甘胺酸；

20 *N*-{{[6-羥基-2,4-二氧基-1,3-雙(1-丙基丁基)-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基]羰基}甘胺酸；

*N*-({3-(2-環丙基乙基)-6-羥基-1-[3-(甲基氧)苯基]-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基}羰基)甘胺酸；

*N*-{{[3-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-1-(4-苯基環己基)-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基]羰基}甘胺酸；

$N$ -({1-環己基-3-[(3,4-二氟苯基)甲基]-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基}羰基)甘胺酸；

$N$ -({3-(2-環丙基乙基)-6-羥基-1-[4-(甲基氧)苯基]-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基}羰基)甘胺酸；

5  $N$ -{[3-(2-環丙基乙基)-6-羥基-1-(3-硝基苯基)-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基]羰基}甘胺酸；

$N$ -({3-(2-環丙基乙基)-6-羥基-2,4-二氧基-1-[4-(2-噻吩基)苯基]-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基}羰基)甘胺酸；

10  $N$ -{[1,3-雙(1-乙基丙基)-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基]羰基}甘胺酸；

$N$ -[(6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基)羰基]甘胺酸；

$N$ -[(1-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-3-{[4-(三氟甲基)苯基]甲基}-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基)羰基]甘胺酸；

15  $N$ -[(1,3-二丁基-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基)羰基]甘胺酸；

$N$ -{[1,3-雙(2-環丙基乙基)-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基]羰基}甘胺酸；

20  $N$ -{[6-羥基-1,3-雙(2-甲基丙基)-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基]羰基}甘胺酸；

$N$ -({3-(2-環丙基乙基)-6-羥基-1-[3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基]-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基}羰基)甘胺酸；

*N*-({3-(2-環丙基乙基)-6-羥基-1-[4-(2-甲基-1,3-噻唑-4-基)苯基]-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基}羰基)甘胺酸；

5 *N*-{[3-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-1-(4-哌啶基)-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基]羰基}甘胺酸；

*N*-({3-(2-環丙基乙基)-1-[4-(2-呋喃基)苯基]-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基}羰基)甘胺酸；

*N*-{[1,3-雙(1,1-二甲基丙基)-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基]羰基}甘胺酸；

10 *N*-{[3-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-1-(3-哌啶基)-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基]羰基}甘胺酸；

*N*-{[3-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-1-(1-{[(苯基甲基)氧]羰基}-3-哌啶基)-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基]羰基}甘胺酸；

15 *N*-{[1-(1-乙醯基-3-哌啶基)-3-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基]羰基}甘胺酸；

*N*-[(1-環己基-3-{[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]甲基}-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基)羰基]甘胺酸；

*N*-({3-[(2-溴苯基)甲基]-1-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基}羰基)甘胺酸；

20 *N*-({1-環己基-3-[(2,6-二氯苯基)甲基]-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基}羰基)甘胺酸；

*N*-[(3-{{2-溴-5-(甲基氧)苯基}甲基}-1-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基)羰基]甘胺酸；

*N*-[(3-{{2,4-雙(三氟甲基)苯基}甲基}-1-環己基-6-羥基

-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基)羰基]甘胺酸；

*N*-({3-[(2-溴-5-氟苯基)甲基]-1-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基}羰基)甘胺酸；

*N*-[(3-{[2-溴-4-(1,1-二甲基乙基)苯基]甲基}-1-環己基-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基)羰基]甘胺酸；

*N*-({1-環己基-6-羥基-3-[(2-甲基苯基)甲基]-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基}羰基)甘胺酸；

*N*-{[1-環己基-3-(1,1-二甲基丙基)-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基]羰基}甘胺酸；及

*N*-{[1,3-雙(2,6-二氯苯基)-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶基]羰基}甘胺酸；

與/或其醫藥上可接受之鹽。

7. 一種醫藥組合物，其包含如申請專利範圍第1項說明之化合物與一種或多種醫藥上可接受之載劑、稀釋劑與賦形劑。
8. 一種用於為有需要之哺乳動物治療貧血之醫藥組合物，其包含醫療有效量之如申請專利範圍第1項說明之化合物。
9. 根據申請專利範圍第8項之醫藥組合物，其中該哺乳動物為人類。
10. 一種為有需要之哺乳動物抑制HIF脯胺醯基羥化酶之醫藥組合物，其包含醫療有效量之如申請專利範圍第1項說明之化合物。
11. 根據申請專利範圍第10項之醫藥組合物，其中該哺乳動物為人類。
12. 一種為有需要之哺乳動物治療局部缺血之醫藥組合物，其



包含醫療有效量之如申請專利範圍第1項說明之化合物。

13. 根據申請專利範圍第12項之醫藥組合物，其中該哺乳動物為人類。

14. 一種為有需要之哺乳動物治療心肌梗塞之醫藥組合物，其包含醫療有效量之如申請專利範圍第1項說明之化合物。

15. 根據申請專利範圍第14項之醫藥組合物，其中該哺乳動物為人類。

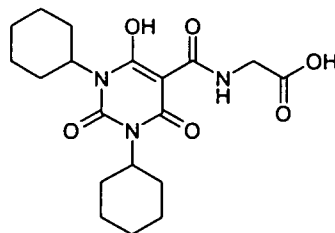
16. 一種為有需要之哺乳動物治療造血系統疾病之醫藥組合物，其包含醫療有效量之

a) 如申請專利範圍第1項說明之化合物；及

b) EPO。

17. 一種製備包含醫藥上可接受之載劑或稀釋劑與有效量如申請專利範圍第1項說明之化合物之醫藥組合物之方法，其包括由如申請專利範圍第1項說明之化合物與醫藥上可接受之載劑或稀釋劑組合。

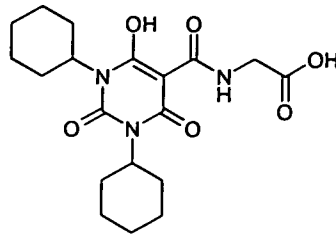
18. 如申請專利範圍第1項之式(I)化合物，其為N-[(1,3-二環己基-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基)羰基]甘胺酸：



或其鹽類。

19. 如申請專利範圍第1項之式(I)化合物，其為N-[(1,3-二環己

基-6-羥基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫-5-嘓啶基)羰基]甘胺酸：



20. 一種包含如申請專利範圍第18或19項之化合物的醫藥組成物，及一醫藥上可接受載劑、稀釋劑或賦形劑。

5